

Malignt hjerneinfarkt – en ny arena for nevrokirurgi?

Prosjektoppgave

ved

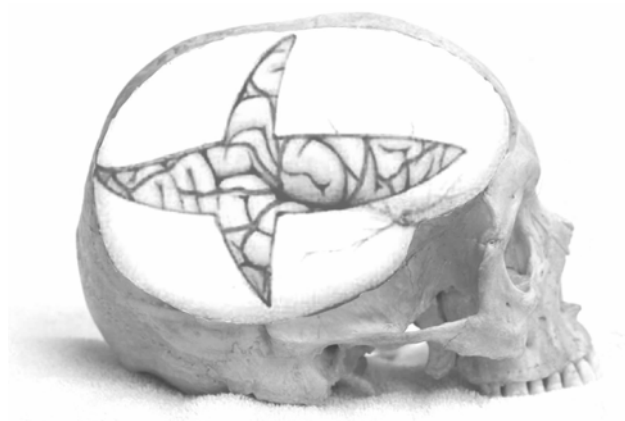
Oddry Folkestad

kull V02

Fagfelt: Nevrokirurgi

Universitetet i Oslo

Anno 2007



Veileder:

*Professor Karl-Fredrik Lindegaard
Nevrokirurgisk avdeling, RH, UiO*

Innholdsfortegnelse

Sammendrag	side 3
Søkestrategi for artikler til litteraturstudie	side 3
Akutte hjerneinfarkt	side 3
Naturlig forløp ved hjerneslag ved medisinsk behandling	side 4
Hva er maligne hjerneinfarkt?	side 5
Hva er herniering?	side 6
Prognostiske faktorer ved maligne hjerneslag	side 7
Radiologiske funn ved akutte hjerneslag som kan forutsi utvikling av hjerneødem	side 7
Behandlingsstrategier ved maligne hjerneinfarkt	side 8
Hva er dekomprimerende hemikraniektomi?	side 10
Resultater etter hemikraniektomi for malignt hjerneslag	side 12
Komplikasjoner ved hemikraniektomi	side 14
Livet etter hemikraniektomi	side 15
Depresjon og angst etter hemikraniektomi for maligne hjerneslag	side 15
Behøver vi randomiserte kontrollerte studier?	side 16
25 konsekutive pasienter operert med hemikraniektomi	side 17
Pasienter og metoder	side 17
Resultater	side 18
Oppsummering av resultater	side 21
Oversiktsfigurer, klinisk studie	side 21
Sammenfattende diskusjon	side 23
Litteraturliste alfabetisk	side 25

Akronymer og forkortelser i denne teksten:

Hemikraniektomi = HKRX	Arteria cerebri media = MCA
Arteria cerebri anterior = ACA	Arteria carotis interna = ICA
Arteria cerebri posterior = PCA	Barthel index = BI
Scandinavian stroke scale = SSS	Intracranial hemorrhage = ICH
Blod-hjerne-barrieren = BBB	Streptokinase = SK
Modified Rankin scale = mRs	Cerebral blood volume = CBV
Cerebral perfusion pressure = CPP	Intrakranielt trykk = ICP
Mini mental status = MMS	Randomisert kontrollert studie = RCT
Activity of daily living = ADL	Zungs self-rating depression scale = ZSRDS
Oxford handicap scale = OHS	Stroke impact scale = SIS
Hamilton anxiety and depression scale = HADS	
Montgomery & Aasbergs depression rating scale = MADRS	
Recombinant tissue plasminogen activator = r-tpa	
National institutes of health stroke scale = NIHSS	
Cerebral blood flow = CBF	
Cerebrospinal fluid = CSF	

Malignt hjerneinfarkt – en ny arena for nevrokirurgi?

Sammendrag:

Bakgrunn: Denne oppgaven består både av to deler: en litteraturstudie over emnet dekomprimerende hemikraniektomi-behandling ved maligne hjerneslag og en pasient-studie utført ved Rikshospitalet med hovedformålet å beskrive pasienters livskvalitet, psykiske helse og funksjonelt utkomme etter malignt hjerneslag og avlastende hemikraniektomi.

Materiale og metode: Alle 25 pasienter som ble hemikraniektomert ved Rikshospitalet i tidsrommet mellom mai 1998 og desember 2005 med en minimum oppfølgingstid på 12 måneder ble inkludert i studien. Gjennomsnittsalderen var 45,7 år.

Følgende spørreskjemaer ble sendt ut minst 12 måneder etter operasjonen: SF36 (Medical Outcomes Study Short Form, 36 items), WHOQOL (Verdens helseorganisasjons skjema WHOQOL-BREF), HAD (Hospital Anxiety and Depression scale), ZSRDS (Zungs self-rating depression scale), ADL (dagliglivets aktiviteter), VAS (visuell analog skala), mRS (modifisert Rankin Scale, en global funksjonsindikator) og skjema for demografiske data.

Resultater og fortolkning: 12 av 17 pasienter svarte på spørreskjemaene. 50% av pasientene angav ”god” eller ”meget god” egenvurdert livskvalitet, 33% svarte ”dårlig” eller ”meget dårlig” og 17% ”verken god eller dårlig”. 58% av pasientene oppnådde en ADL-skår på 60 poeng eller bedre og gjennomsnitts-mRS var 3,0. Kvinner var mer plaget av depresjon og oppnådde dårligere funksjon enn mannlige pasienter.

Resultatene viste at alder og funksjonelt utkomme hadde en sterk sammenheng og at kvinnelige pasienter oppnådde dårligere fysisk funksjon enn menn og var hyppigere plaget av depresjon, opplevelse av negative følelse og dårlig livskvalitet.

Søkestrategi for artikler til oppgaven

Artiklene som jeg har brukt i denne oppsummeringen av eksisterende litteratur over emnet massive/maligne hjerneinfarkter (MBI) og dekomprimerende kirurgi har jeg funnet ved å søke i følgende databaser; Medline Ovid, Embase og Cochrane. Følgende søkestrategi er blitt brukt:

Jeg søkte i Medline/Ovid med søkeordet ”cerebral infarction”. Dette gav meg 15242 treff.

Søkte så med søkeordet ”mca”, som gav meg mesh-termen ”infarction,middle cerebral artery” med 2110 treff. Søkeordet ”malignant brain infarction” ledet meg igjen til ”infarction,middle cerebral artery”, og søkeordene ”space-occupying cerebral infarction” og ”massive cerebral infarction” ledet tilbake til ”cerebral infarction”. Søkeordet ”malignant brain infarction” ledet tilbake til ”infarction,middle cerebral artery”. Søkeordet ”decompressive surgery” gav meg mesh-termen ”decompression,surgical” med 4179 artikler. Søkeordet ”craniotomy” gav 6145 treff. Ved å kombinere (cerebral infarction med OR infarction middle cerebral artery) med AND (decompression,surgical OR craniotomy) fikk jeg 141 artikler. Søket ble begrenset til artikler publisert mellom 1980 og 2007.

Jeg utførte så samme søket i Embase og brukte søkeordene cerebral infarction,infarction middle cerebral artery,decompression surgical og craniotomy i de samme kombinasjoner som beskrevet over. Dette søket gav meg også 141 treff.

Ved søk i Cochrane database med søkeordene ”mca infarction” or ”middle cerebral artery infarction” fikk jeg 20 treff. Ved søkeordene (hemikraniectomy) or (decompression) or (craniotomy) fikk jeg 630 treff.

Etter å ha kombinert disse, ble søket avgrenset til 10 artikler.

Jeg har også brukt artikler anbefalt av veileder som ikke omfattes av ovenfor beskrevne søkestrategi. Dette er artikler som omtaler emnene: trombolytisk behandling ved hjerneslag, forløp ved hjerneslag og depresjon ved hjerneinfarkt.

Akutte hjerneinfarkt

Ved akutte hjerneinfarkt skyldes iskemien en trombotisk eller embolisk okklusjon av en arterie. Størrelsen på infarkt er avhengig av størrelsen på den okkluderte blodåren, utstrekningen av kollateral blodforsyning og om reperfusjon, spontant eller terapeutisk, tilkommer og, om reperfusjon tilkommer, varigheten av iskemien. Det iskemiske volumet består av en kjerne med lav blodsirkulasjon; det vil si mindre enn 20% av

normal perfusjon, hvor nervecellene dør iløpet av relativt kort tid, og en en randzone/penumbra med en noe bedre blodsirkulasjon (20-40% av normal perfusjon), hvor nervecellene kan overleve i 3-16 timer [Markus, 2004; Ginsberg, 2003]. Normal CBF er rundt 50 ml/100 gram/min i cortex, men hjernen kan tolerere en reduksjon i CBF til 20 ml/100gram/min uten åpenbar skade. Om CBF faller under 20ml/100gram/min slutter nevronene å fungere med derav resulterende forsvinning av evoked potentials (vist i dyrestudier) og inntreden av fokale nevrologiske defisitter hos mennesker. Ved CBF under 10ml/100gram/min tilkommer det raskt membransvikt på grunn av inadekvat oksygenforsyning og derav følgende anaerob metabolisme, med lekkasje av kalium ut av cellene og lekkasje av vann og kalsium inn i cellene med resulterende intracellulær acidose og cytotoxisk ødem. Dette resulterer i celledød innen 10 minutter etter iskemiens inntreden. Cellemembranene forblir intakte ved CBF mellom 10 og 20 ml/100gram/min. Ved å gjenopprette blodforsyning til områder av hjernen med CBF mellom 10 og 20 ml/100gram/min tillates nevronal aktivitet å innhente seg igjen; dette området har derfor blitt kalt den iskemiske penumbra/randsonen, og representerer et hjerne-område med intermediære nivåer av blodforsyning, som omgir en infarktkjerne, og som kan reddes hvis behandling igangsettes [Brown, 2002]. Faktorer som antas å påvirke nervecellenes overlevelse i penumbra-sonen er temperatur, serum-glukose og om deler av nervevevet bak okklusjonen kan få blodforsyning via "omkjøringsveier" (kollateraler). I tidlig fase utgjør penumbra ca 50 % av det iskemiske volumet, og den kan visualiseres ved hjelp av perfusjons- og diffusjons-MR som det området som har avvikende perfusjon, men normal diffusjon. Målet for akuttbehandlingen ved hjerneinfarkt er å redde så mye som mulig av randsonen [Næss,2006].

Pasienter med iskemiske hjerneslag dør av nevrologiske årsaker innen de første dagene eller innen den første uken etter hjerneslaget. Dødsårsaker inkluderer sekundære hemoragiske infarkter, affeksjon det respiratoriske senteret ved infarkt i hjernestammen, og transtentorial herniering ved rom-oppfyllende hemisfære infarkter. Pasienter med rom-oppfyllende MCA-infarkter er oftest yngre enn gjennomsnittspasientene som rammes av hjerneslag, og kan ha samtidig affeksjon av ACA og/eller PCA. Supratentorial herniering og etterfølgende hjernedød opptrer innen 2-5 dager [Hacke, 1996]. Mekanismen bak det rom-oppfyllende hjerneødemet ved store MCA-slag skyldes ifølge Mori og medarbeidere [2001] at rekanalisering, som oppstår hyppigere ved emboliske enn etter trombotiske slag, og som oppstår hos 41-95% av de okkluderte store cerebrale blodårene etter emboliske hjerneslag, resulterer i en reperfusjon som fører til ekstravasjon/lekkasje av plasmakomponenter og blod gjennom den ødelagte blod-hjerne-barrieren (BBB) i de områdene av hjernen som er skadet av iskemi (vasogent ødem). Akutt hjernehevelse, på grunn av vasogent ødem såvel som cytotoxisk ødem og hemoragisk transformasjon av infarkt, oppstår rundt 48 til 72 timer etter ictus og resulterer i en masseeffekt og en etterfølgende forskyvning av midtlinjestraturene.

Rom-oppfyllende hjerneødem er ledende dødsårsak innen den første uken etter et hjerneslag [White,1979]. Ulike forfattere rapporterer mortalitetsrater fra 5 % til 45 % hos uselekterte pasienter med infarkt i perfusjonsområdet for MCA [Kaste,1976; Moulin,1985; Saito,1987)]. Ng rapporterte en dødsrate på 15% på grunn av transtentorial herniering i en heterogen gruppe av pasienter med varierende alvorlighet av MCA-infarkter. Da Ng og medarbeidere utførte obduksjoner av 353 pasienter med supratentorielle cerebrale infarkter, fant de alvorlig hjerneødem hos 45 pasienter (13% av pasientpopulasjonen), og 35 (7% av populasjonen) av disse døde av akutt hjerneødem med transtentorial herniering innen den første uken etter hjerneslaget, hvorav majoriteten døde innen 4 dager. Hos 25 av de nevnte 35 pasientene kunne Ng konkludere med at årsaken til død kunne attribueres til det maligne slaget alene, mens det hos de 10 resterende pasientene fantes signifikante komplikasjoner i tillegg som kunne ha bidratt til døden. Statistisk sentralbyrå's sider over dødsårsaker viser at det ble rammet 490 personer av hjerneinfarkter (I630-I639) med døden til følge i Norge i 2003.

Naturlig forløp ved hjerneslag med medisinsk behandling

En studie av Næss fra 2002 som såg på korttids-utfallet for unge pasienter med akutte hjerneslag i Hordaland, fant en årlig insidens for førstegangs hjerneinfarkt på 11,4 per 100000 for menn og 9,7 per 100000 for kvinner i alderen 15-49 år. I aldersgruppen 15-44 år var den årlige insidensen 6,9 per 100000. Næss og medarbeidere fant en ikke-signifikant ($p=0,059$) overvekt av kvinner med hjerneslag sammenlignet med menn i aldersgruppen 30 år og yngre (70% vs 30%). I aldersgruppen 30 år og eldre ble signifikant flere menn rammet av førstegangs hjerneslag ($p < 0,001$). Korttidsutfallet viste at 80% av pasientene hadde et godt utfall bedømt utifra en mRS-skår på 2 eller bedre. mRS var signifikant bedre hos pasienter med infarkt i bakre sirkulasjon sammenlignet med infarkt i fremre sirkulasjon. 8 av pasientene (=3,4%) døde under sykehusoppholdet; hvorav 6 av pasientene døde av selve hjerneslaget, 1 pasient døde av sekundær hemoragisk transformasjon etter trombolytisk behandling, og en pasient døde av post-hjerneslag hjerteinfarkt. Hovedårsaken til død i denne studien var maligne MCA-infarkt.

Til leseren: Termen maligne hjerneinfarkt har nå befestet seg i faglitteraturen. Vi skal nå se på hva termen "malign" egentlig betyr. Ifølge Encyclopedia Britannicas thesaurus brukes termen malign om 1) noe som er

ondt av natur, influens eller effekt, og 2) om noe som tenderer å lede til døden eller deteriorasjon. Malign brukes spesielt om noe som metastaserer, infiltrerer og som terminerer i noe fatalt.

Termen malignt hjerneinfarkt brukes i nevrokirurgien parasittisk i forhold til betydningen ordet har i onkologien og patologien. I patologi-boken "Pathologic basis of disease" [Robbins 1999] refereres det til ordet tumor og spesifikke maligniteter når termen "malignancy" slås opp.

Hva er maligne hjerneinfarkt?

Som nevnt tidligere døde 3,4% av hjerneislagspasientene, i studien av Næss fra 2002, under sykehusoppholdet. Hovedårsaken til død i denne studien var som sagt maligne MCA-infarkt.

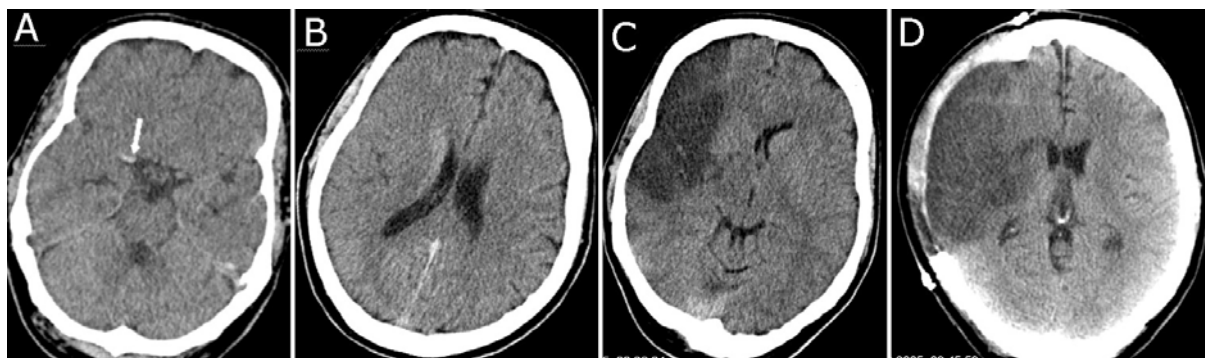
Det er anslått at rundt 10-15 % av alle iskemiske hjerneinfarkter som affiserer store deler av en hemisfære leder til rom-oppfyllende hjerneødem, som er den bestemmende faktoren for tidlig mortalitet [Frank,1995]. Ivamoto [1974] beskriver i en artikkel, der han utfører hemikraniektomi (HKRX) ved et cerebralt infarkt, patofysiologien ved intrakranial hypertensjon som oppstår ved hjerneinfarkter. Ifølge Ivamoto vil det ved store cerebrale infarkter som er assosiert med cerebralt ødem og markert elevasjon av ICP, oppstå iskemi i nærliggende hjernevev og dette kan føre til videre infarisering. Forskyvning av hjernen gjennom de ulike durale kompartments kan lede til iskemi og infarkter i andre områder, og iskemi, infarkt og blødninger kan oppstå i hjernestammen. Forskyvninger av hjernevevet kan også aggravere intrakranial hypertensjon ved å forstyrre og blokkere CSV-omløpet, og intrakranial hypertensjon favoriserer forskyvning av hjernevevet med en derav følgende ond sirkel.

Termen "malignt" hjerneinfarkt ble først brukt av Hacke og medarbeidere (i Heidelberg): "Malignt MCA-slag presenterer seg klinisk med et alvorlig hemisfære-slag syndrom som inkluderer hemiplegi, forsert øye- og hode-deviasjon, og progressiv forverring i bevisstheten innen de første 2 dagene. Siden oppstår unilateral pupille-dilatasjon innen 2-4 dager etter symptom-start. ICP stiger ofte over 30 mmHg. På tross av at pupilledilatasjon initialt kan være reversibelt, indikerer det nesten alltid død forårsaket av herniering på tross av maksimal medisinsk behandling av hjerneødem. Når denne kliniske presentasjonen følges av tidlige CT-tegn på stort infarkt under de første 12 timene etter slaget, og en distal ICA-okklusjon eller proksimal MCA-okklusjon (+ACA-okklusjon), oppstår massiv cerebral hjernehevelse under de neste 24-72 timene. Prognosen er dårlig for komplette MCA-territorie slag, med en mortalitetsrate så høy som 80%. Vi foreslår at denne slag-subtypen kalles malignt MCA- slag" [Hacke,1996]. Transtentorial herniering var årsaken til død hos 43 av 55 pasienter med maligne hjerneinfarkt i en studie av Hacke [Hacke,1996]. Dette tilsier en mortalitetsrate på nærmere 80 % på tross av maksimal medisinsk behandling.

I følge Berrouschot [1998] brukes denne termen til å beskrive et rom-oppfyllende totalt infarkt i MCA-territoret. Berrouschot sier at maligne hjerneinfarkt generelt er forårsaket av en embolisk okklusjon av distale ICA eller av MCA-trunkusen. Da rekanaliseringsraten (både spontant og terapeutisk) av okklusjoner av denne typen er svært lav ifølge Berrouschot (Mori angir derimot en rekanaliseringsfrekvens mellom 41 og 95%), følges de av iskemi i hele MCA-territoret. På grunn av medfølgende ødem resulterer dette i uttalt ekspansjon med etterfølgende herniering. Det kliniske forløpet er uniformt med akutt innsettende hemiparese, ofte i kombinasjon med konjugert blikkparese, og senere innsettende nedsatt bevissthet ledende til koma. Innen 2-5 dager inntreffer døden som en følge av avanserende hjerneødem [Berrouschot,1998].

Malignt hjerneinfarkt er et uklart definert begrep, Det "maligne" elementet knyttes utelukkende til prognose, det vil si til en antagelse, uten å være knyttet til klassiske malignitetstegn som sees ved, for eksempel, svulster og annen kreft.

Kristiansen [1998] sier at alle pasienter med maligne media-infarkter har, ved CT-scan utført innen 3-4 timer fra symptomstart, tidlige infarkt-tegn som kan være subtile og som ikke sjelden forbisees [Hacke,1995]. Hos ca 70 % av pasienter med maligne media-infarkt finnes hypodense forandringer som omfatter mer enn halvparten av MCA's forsyningsområde allerede de første timene etter innsykningen. Innen 2 døgn er infarkt god synlig og engasjerer hele forsyningsområdet. ACA kan engasjeres på grunn av sin forsyning via ICA. I forbindelse med en inneklemming kan også PCA komprimeres og føre til oksipitalappsinfarkt. Kollateral blodforsyning mangler ofte hos pasienter med maligne media-infarkt og ansees som predisponerende for utvikling av et tidlig hjerneødem [Kristiansen,1998].



Figur 1

CT caput, mann 44 år som fikk akutt parese i venstre side.

A: Hyperdens høyre arteria cerebri media som tegn på fersk trombe, indikert med pil.

B: Snitt gjennom sideventriklene viser kompresjon av sulci på høyre side, men ikke på venstre side.

C: Begynnende midtlinjeforskyvning, her 4 mm.

D: Etter hemikraniektomi er midtlinjeforskyvningen opphevet. Hjernen protruderer i åpningen.

En prospektiv, deskriptiv studie av Berrouschot fra 1998 som hadde som hensikt å finne mortalitetsraten av maligne MCA-infarkt under maksimal konservativ behandling i en intensiv-enhet, samt å finne tidlige indikatorer for overlevelse, fant en 79% mortalitetsrate på tross av maksimal medisinsk behandling etter en standardisert protokoll. Denne behandlingen omfattet heparin intravenøst, analgetisk sedasjon og relaxering, optimalisering av blodtrykk med katekolaminer, mekanisk ventilering, bolus-administrasjon av sorbitol og tromethamol ved herniering, mild hyperventilering, nedkjøling hvis kjernetemperaturen steg over 37 grader celsius og 30 grader elevasjon av overkroppen. Forfatteren fant ingen tidlige kliniske indikatorer på et gunstig eller fatalt forløp, bortsett fra at de overlevende pasientene hadde en signifikant lavere kroppstemperatur ved innleggelsen og at de døde pasientene oftere hadde tegn på uncal herniering bedømt utifra CT. Denne høye mortaliteten samsvarer med resultatene som Hacke og medarbeidere fant i 1996 da de fant mortalitet på 78% i en pasientserie på 55 pasienter med komplette MCA-territorie infarkter med herniering som årsak til død.

I en obduksjonsstudie av Jaramillo og medarbeidere [2006] ble maligne MCA-infarkt definert som et hjerneinfarkt med temporal eller sentral hjerneherniering og hjernehevelse. Det typiske patologiske mønsteret for utvikling av maligne MCA-slag var ifølge forfatterne okklusjon av ICA med en abnormal ipsilateral Willis sirkel hos en ung pasient med første-gangs hjerneslag som også involverer det overfladiske MCA-territoret, og med en liten predominans av kvinnelige pasienter.

Andre forfattere bruker betegnelser som massive hjerneslag, rom-oppfyllende hjerneslag, store hjerneslag og totale MCA-slag istedenfor termen maligne hjerneslag, men definisjonen er den samme.

Hva er herniering?

I boken "Nevrologi og nevrokirurgi" beskriver Lindegaard og Sorteberg herniering. De forklarer mekanismen bak herniering ved å dele inn nevrokraniet i tre delvis atskilte rom; høyre og venstre hemisfære med falx som begrensning, og bakre skallegrop/lillehjerne med tentorium cerebelli som øvre og foramen magnum som nedre begrensning, og med nervevev og blodkar som delvis fyller ut passasjene. Ved trykkforskjeller mellom rommene, som oftest som en følge av en intrakranial ekspansiv prosess, kan nervevev bli inneklemt i passasjene; dette kalles altså herniering. Ved **transtentorial herniering** skjer en forskyvning av storhjerne og mesencephalon (midt hjernen) nedover gjennom tentoriumåpningen. Ved **temporallappsherniering** forskyves den mediale delen av temporallappen (uncus) ned gjennom tentorium cerebelli.

Trykk mot mesencephalon fører til forstyrret bevissthet, oftest som somnolens økende til koma. Et viktig tegn er at pupillen på samme side blir større. Mekanismen bak dette er at oculomotoriusnerven passerer mesencephalon i dette området og trykk mot nerven gir først utslag på de parasympatiske nervene som er ansvarlige for pupillekontraksjonen. Ved **herniering under falx** blir den syke hemisfæren forskjøvet og inneklemt under falx. Dette kan føre til avklemning av ACA og til forskyvning av ventrikkelsystemet slik at passasjen for cerebrospinalvæsken hindres i foramina Monroi med derav følgende hernieringsrelatert hydrocephalus. Ved herniering **oppover gjennom tentorialåpningen** forskyves innholdet i bakre skallegrop oppover med bevissthetsforstyrrelse som viktigste konsekvens. Ved **herniering i foramen magnum** forskyves innholdet i bakre skallegrop ned gjennom åpningen som danner grensen mellom det intrakraniale og det intraspinalt rom. I den forlengede marg nær foramen magnum ligger kjerner med

betydning for reguleringen av respirasjon og blodtrykk, og kompresjon av denne delen av nervesystemet kan gi hjertearytmier og uregelmessig respirasjon inntil respirasjonsstans [Lindegaard og Sorteberg].

Fisher og medarbeidere konkluderer i en artikkel fra 1994 med at det er forskyvningen av midtlinjestrukturer som er årsaken til hjernestammesymptomene ved det akutte syndromet, mens hernieringen heller er et sent fenomen. De to prosessene er relaterte til hverandre, men lateral forskyvning er primærårsaken ifølge Fisher og medarbeidere [Fisher, 1994].

Prognostiske faktorer ved maligne hjerneslag

Noen hyppige karakteristika hos pasienter som utvikler alvorlig hjerneødem er ifølge Wijman [2003]: Ung alder, kvalme eller oppkast under de første 24 timene, tidlig hypodensitet på initiale CT-scan som involverer > 50% av MCA-territoriet, tidlig elevert blodtrykk, høy NIHSS-skår ved innkomst, tidligere sykdommer som hypertensjon eller hjertesvikt, økte verdier av hvite blodlegemer ved baseline, affeksjon av flere vaskulære territorier, tidlig attenuert kortikomedullær kontrast på CT-bilder og MCA-trunkus eller karotis-T okklusjon.

Pasienter som rammes av maligne hjerneinfarkt er som ofte signifikant yngre enn pasienter med MCA-infarkter som ikke utvikler livstruende og dødelig hjerneødem. Teorier om hvorfor dette er tilfelle er at yngre hjerner i mindre grad har utviklet atrofi og at en viss grad av atrofi derfor beskytter mot rom-oppfyllende hjerne-hevelse hos eldre mennesker.

I en studie av Jaramillo og medarbeidere fra 2006 fant forfatterne at den mest sannsynlige forklaringen til hvorfor yngre mennesker rammes av maligne hjerneslag ved første slagtilfelle, er at disse pasientene har et spesielt anatomisk mønster i sin cerebrale blodforsyning med mangel på, eller til og med fraværende kollateral blodforsyning. Jaramillo og medarbeidere fant følgende prediktorer for maligne infarkter som alle var uavhengige og signifikante: yngre alder, kvinnelig kjønn, ingen tidligere hjerneslag, høyere hjertevekt, ICA-okklusjon og abnormal Willis sirkel ipsilateralt. De fant en signifikant assosiasjon mellom antall hjernelapper involvert i infarkt og risiko for utvikling av malignt hjerneinfarkt. Den signifikant høyere hjertevekten er en markør for arteriell hypertensjon og hjertesvikt, som også er signifikante prediktorer for utvikling av fatale hjerneødem ved massive hemisfære-slag. Overvekten av kvinnelige pasienter kunne ikke forklares i denne studien.

Foerch og medarbeidere [2004] undersøkte om måling av det astrogliale proteinet S100B, som frigjøres ut i perifert blod gjennom en skadet BBB ved akutte iskemiske hjerneslag og som korrelerer med infarkt-størrelsen da det reflekterer astroglial celledød, kunne brukes til å forutse maligne hjerneinfarkt innen de første 24 timene etter ictus. 31% av studiens pasienter utviklet MBI, og hos disse var verdien av S100B målt 12 timer etter ictus signifikant høyere enn hos pasienten uten MBI. S100B-verdiene forble signifikant eleverte i pasientgruppen med MBI. Cut point verdier for S100B forutså et etterfølgende malignt forløp med 75% sensitivitet og 80% spesifisitet ved måling 12 timer etter ictus, og 94% sensitivitet og 83% spesifisitet ved måling 24 timer etter ictus. Forfatterne sier at denne serum-testen er enkel å utføre, tar kun 30 minutter og er tilgjengelig 24 timer i døgnet.

Radiologiske funn ved akutte hjerneslag som kan forutsi utvikling av hjerneødem og truende herniering

Tidlige CT-tegn ved akutt cerebral iskemi er hyperdens a. cerebri media tegn (HACM-tegn), hypodensitet i basalgangliene, hypodensitet i insula og omfattende media-skade i mer enn en tredjedel av MCA's forsyningsområde. HACM-tegn er strengt tatt ikke et tegn på tidlig infarkt, men et CT-tegn for okklusjon av MCA, og oftest er hovedstammen okkludert med høy risiko for utvikling av et komplett media-infarkt. Hypodensitet på CT betyr irreversibel skade og oppstår som følge av cytotoksisk ødem. Ødemet fører gradvis til utplanert relieff på hjerneoverflaten og i insula-regionen [Waje-Andreassen, 2001].

Von Kummer og medarbeidere [1994] fant at en hypodensitet på CT-bilder tatt innen 6 timer etter symptomstart og som dekker mer enn 50% av MCA-territoriet hadde 85% positiv prediktiv verdi for fatalt utfall med 94% spesifisitet. De samme forfatterne fant også at tidlig fokal hjernehevelse ved akutt iskemi har en positiv prediktiv verdi på 70 % for fatale utfall.

Von Kummer og medarbeidere's studie fra 2001 fant at hypoattenuasjon på CT-bilder er høyst spesifikt for irreversibel hjerneskade dersom dette oppdages innen de 6 første timene etter ictus. Av 337 slagpasienter som hadde normale CT-bilder ved baseline døde kun 4 % av en cerebral årsak (iskemisk ødem, hemorag), mens dødsfrekvensen var 32% hos pasientene med store volum av hypoattenuerende hjernevev ved baseline ($p < 0.01$).

Manno og medarbeidere [2003] fant at hyperdens arteria cerebri media tegn (HACM-tegn) er en sterk, uavhengig radiologisk variabel og en sterk prediktor for nevrologisk forverring på grunn av utvikling av hjerneødem. HACM-tegn representerer enten komplett eller nær-komplett okklusjon av MCA. Forfatterne fant også, som Von Kummer, at involvering av > 50% av MCA-territoriet var prediktivt for nevrologisk forverrelse dersom dette ble funnet tidlig i forløpet.

Firlik og medarbeidere [1998] studerte forholdet mellom CBF og utviklingen av hjernehevelse og livstruende herniering ved akutte slag ved bruk av funksjonelle CT CBF målinger med xenon-forsterkning (xe-CT) utført innen 6 timer etter symptomstart. De fant at klinisk herniering utviklet seg hos 6 av 13 pasienter (46%) med en gjennomsnitts-CBF på 15 ml/100gram/min eller lavere i det symptomatiske MCA-territoriet ($p < 0,05$). Mean CBF i MCA-territoriet hos pasientene som utviklet klinisk herniering var 8,6ml/100gram/min sammenlignet med 18 ml/100gram/min hos pasientene som ikke gjorde dette. Forfatterne fant altså at det 13,3 ganger større sannsynlighet at alvorlig hjerneødem utviklet seg dersom CBF var lavere enn 15ml/100gram/min ($p < 0,05$).

Ifølge Mori og medarbeidere [2001] predikerer CT-verifiserte infarktvolum på 240 cm³ og midtlinjeshift på 8,5mm maligne infarkt (MBI) med henholdsvis 76,4% og 89,1% nøyaktighet. I denne studien ble det også funnet en signifikant høyere insidens av rekanalisering av okkluderte blodårer hos pasienter med MBI (58%) sammenlignet med pasienter uten MBI (15% , $p < 0,05$). Mori sier også at risikofaktorer for slagpasienter som kan trenge aggressiv kirurgi inkluderer infarkter som involverer mer enn 50% av MCA-territoriet og/eller flere vaskulære territorier som arteria cerebri anterior eller posterior, hypertensjon eller hjertesvikt, og forøkte verdier av perifere hvite blodlegemer.

En retrospektiv MR-studie av Oppenheim [2000] undersøkte 28 pasienter med MCA- eller karotis-T okklusjon og fant at DWI-lesjoner > 145 cm³ innen 14 timer etter ictus forutså maligne hjerneinfarkter med 100% sensitivitet og 94% spesifisitet.

Behandlingsstrategier ved maligne hjerneinfarkt

Hofmeijer og medarbeidere [2003] utførte et systematisk litteratursøk for å lage en oversikt over behandlingsstrategier og deres effektivitet ved store rom-oppfyllende hjerneslag. En gjennomgang av deres resultater vil nå bli presentert og referansene fra denne gjennomgangen er å finne i artikkelen av ovenfornevnte forfatter.

Ifølge retningslinjene til American Heart Association er osmoterapi og hyperventilering anbefalt for pasienter hvis tilstand er i forverrelse sekundært til forøket ICP eller herniering.

Osmotiske midler, såsom **mannitol**, et celle-impermeabelt ikke-metaboliserbart sukker, antas å trekke vann fra interstitielle og intracellulære rom inn i det intravaskulære compartment ved å skape en osmotisk trykkgradient over den semipermeable blod-hjerne-barrieren. I tillegg til dets osmotiske kapasitet, er rapporterte effekter av mannitol reduksjon av blodets viskositet og forbedring av den mikrovaskulære CBF, vasokonstriksjon med en reduksjon i CBV og reduksjon av ICP, og scavenging av frie radikaler.

Flere forfattere har foreslått at administrering av hypertone midler ved cerebral iskemisk skade i seg selv kan være skadelig. For å skape en osmotisk gradient må man ha en intakt blod-hjerne-barriere (BBB). Ettersom BBB er kompromittert ved cerebral iskemi, er det antatt at vann vil trekkes ut fra det friske hjernevevet, men ikke fra det iskemiske hjernevevet, og dermed føre til forverring i tissue-shifts. I andre dyre-studier har et rebound-fenomen blitt observert. Disse har blitt tilskrevet til den økte halveringstiden mannitol har i CSF, som fører til en temporær reversering av serum/CSF-konsentrasjonsgradienten under eliminasjonsprosessen. I en klinisk studie med 9 pasienter med nylig iskemisk slag, var enkeltdoser på 40 gram mannitol effektive i å temporært redusere elevert ICP til mer enn 10% under baseline-verdien i 10 av 14 episoder, og effekten var synlig i mer enn 4 timer [Schwarz,1998]. I en pasientserie med 7 pasienter som hadde hjerneødem og midtlinjeforskyvning på grunn av et hemisfæreinfall, kunne ikke suksessive MR-undersøkelser før, under og etter bolusadministrering av mannitol (1,5 gram/kg) vise noen effekt på midtlinjeforskyvningen, og det ble heller ikke observert noen bedring i pasientenes nevrologiske status [Manno,1999]. Ingen RCT har sett på effekten av mannitol på utkommet hos pasienter med rom-oppfyllende hjerneslag. En tidlig prospektiv studie [Santambrogio,1978] og en retrospektiv klinisk studie [Candelise,1975] mislykkedes i å vise noen signifikante effekter på utfallet hos pasientene med akutte slag. I en systematisk Cochrane review kunne ikke utkomme-analyser utføres på grunn av mangel på passende studier [Bereczki,2002].

Glycerol er blitt rapportert å kunne forbedre cerebralt blodomløp, og å ha ødem-reduserende og nevroprotektive egenskaper. Glycerol har blitt testet i flere randomiserte og ikke-randomiserte kliniske studier på akutt slag, men ingen av disse studiene har spesifikt sett på dets effekt ved rom-oppfyllende

hemisfære-infarkt. En systematisk Cochrane review av disse studiene foreslo en gunstig effekt av glycerol-behandling på kortsiktig overlevelse, men ingen langsiktig effekt. Mangelen på bevist benefit ved langtidsoverlevelse støtter ikke rutine-bruk av glycerol hos pasienter med akutte iskemiske hjerneslag [Righetti,2000].

Hypertont saltvann blir aktivt ekskludert fra en intakt BBB, noe som gjør det til en bedre osmotisk agent enn mannitol [Zornow,1996]. Rotte-studier har vist ulike resultater; en rottestudie fant reduksjon av ødem i både den affiserte og uaffiserte hemisfæren etter kontinuerlig infusjon av hypertont (7,5%) saltvann [Toung,2002], mens en annen rotte-studie fant en økning av infarktvolumet og signifikant mindre vanninnhold i uaffisert hemisfære sammenlignet med affisert hemisfære [Bhardwaj,2000]. Hos pasienter med rom-oppfyllende hjerneslag eller putaminal hemorag har enkeltdoser av hypertont saltvann temporært redusert forhøyet ICP [Schwarz,1998]. En temporær reduksjon av ICP ble også sett hos 8 pasienter som fikk hypertont saltvann etter at mannitol-behandling hadde feilet [Schwarz,2002]. Men på grunn av at pasientpopulasjonen var heterogen både i etiologi og i øvrig behandling, er resultatene fra studien vanskelige å tolke. Det finnes ingen kliniske studier som har sett på effekten hypertont saltvann har på funksjonelt utkomme [Hofmeijer,2003].

Loop-diuretika som furosemid kan redusere ICP ved å redusere totalt kroppsvann og øke blodets osmolalitet, og derved fjerne vann fra en ødematøs hjerne [Hacke,1994 ; Woster,1990]. Furosemid har foreløpig kun blitt testet i kaniner og rotter, og det finnes heller ingen RCT som har testet effekten av loop-diuretika på utkomme etter iskemiske hjerneslag [Hofmeijer 2003].

Barbiturater kan ha nevroprotektive egenskaper ved å redusere den cerebrale metabolske raten og ved å virke som en scavenger av frie radikaler. En reduksjon av hjernens metabolske rate og den etterfølgende senkningen av CBF og CBV kunne teoretisk føre til ødem-reduksjon og senkning av ICP [Hofmeijer,2003]. I dyrestudier har barbiturat-behandling ikke blitt vist å ha noen gunstig effekt på hjerneødem og ICP, og fatal ICP-forhøyelse ble til og med sett hyppigere hos dyr som fikk denne behandlingen. I den eneste prospektive-men ukontrollerte-studien hvor barbiturat-koma ble indusert hos 60 pasienter med kritisk elevert ICP etter store MCA-hjerneslag ved hjelp av thiopenthal –infusjon, kunne langvarig ICP-kontroll ikke oppnås. CPP ble redusert under denne behandlingen og kun 5 av 60 pasienter behandlet med thiopenthal-infusjon overlevde [Schwab,1997]. Det finnes ingen RCT som kan dokumentere effekten ved barbiturat-koma [Hofmeijer 2003] .

Steroider; I veldig høye doser har det blitt påstått at steroider har nevroprotektive egenskaper ved iskemiske slag [Hall,1992]. Kortikosteroider reduserer vasogent ødem hos pasienter med hjernesvulst [French,1966], men det finnes ingen beviser fra eksperimentelle studier som viser at steroider reduserer ødem ved store cerebrale infarkter. Dette kan forklares ved at ødem ved iskemiske hjerneslag både består av en vasogen og en cytotoxisk komponent [Klatzo,1967]. En meta-analyse av randomiserte studier som sammenlignet kortikosteroid-behandling med placebo hos pasienter med akutt slag, fant ingen positive effekter på funksjonelt utfall [Qizilbash,2000]. Det finnes ingen studier som har sett på steroid-behandling's effektivitet ved ødem-reduksjon hos pasienter med maligne hjerneslag [Hofmeijer 2003].

Hyperventilering senker ICP ved å indusere serum- og CSF-alkalose og vasokonstriksjon, og vil derved redusere CBF og CBV [Marshall,1979]. Men effekten av hyperventilering kan svinne hen innen noen timer [Muizalaar,1988]. Dessuten kan rebound vasodilatasjon med økt ICP oppstå om normoventilasjon resumeres [Hacke,1994]. Dette kan til og med indusere et steal-fenomen om vasodilatasjonen er mer uttalt i friskt vev enn i iskemisk hjernevev [Nariai,1998]. Flere kliniske studier har antydnet at forlenget hyperventilering induserer cerebral iskemi og forverrer det kliniske utfallet hos pasienter med traumatisk hjerneslag. Kliniske studier fra 1970-tallet som såg på effekten av normokapneisk (40 mmHg) og hypokapneisk (20-25mmHg) hyperventilering hos slagpasienter, kunne ikke finne noen gunstig effekt på pasientenes utkomme. Nyere kliniske studier som ser på effekten av hyperventilering mangler [Hofmeijer,2003].

Hypotermi er antatt å redusere cerebral iskemisk skade ved å redusere hjernens metabolisme, preservere blod-hjerne-barrieren, redusere inflammatorisk respons og redusere frigjøring av nevrottransmittere. En ikke-randomisert studie av Georgiadis og medarbeidere fra 2002 viste at moderat hypotermi-behandling (32-34 grader celcius) ved MCA-slag var assosiert med alvorlige bivirkninger som trombocytopeni, pneumoni, bradykardi, arytmi, arteriell hypotensjon og hypokalemi. De fleste dødsfallene skjedde under oppvarmingsperioden som et resultat av eksessiv ICP-stigning og fatal herniering. En ikke-randomisert

pilotstudie av Krieger [2001] som også så på hypotermi ved MCA-slag, fant at nedkjøling til 32 grader celsius var trygt. Denne studien kunne ikke finne signifikante forbedringer i funksjonelt utkomme i hypotermi-gruppen.

Randomiserte studier har ikke blitt utført [Hofmeijer,2003].

Trykkavlastende hemikraniektomi; tanken bak dekomprimerende kirurgi er å reversere midtlinjeforskyvning, normalisere ICP, og å preservere CBF for på denne måten å kunne forhindre sekundær hjerneskade. Den retrograde perfusjonen gjennom leptomeningeale kollaterale blodårer vil optimiseres. Randomiserte kontrollerte studier mangler, men HAMLET (en av de 2 første RCT som behandler emnet) er under vei.

Spørsmålet om man skal gjøre en reseksjon av antatt nekrotisk hjernevev er ubesvart. Det finnes ingen data som sammenligner HKRX og duraplastikk med eller uten anterior temporal lobektomi. Robertson og medarbeidere [2004] har foreslått at en aggressiv kirurgisk tilnærming med HKRX, reseksjon av infarsert hjernevev og duraplastikk gir et mer fordelaktig utkomme. De fleste studier velger derimot å ikke røre hjerneparenkymet på grunn av vansker med å skille vitalt vev fra ikke-vitalt hjernevev.

Hva er dekomprimerende hemikraniektomi?

Interessen for dekomprimerende hemikraniektomi (HKRX) ved store cerebrale infarkter kom først etter at CT-diagnostikken ble introdusert på 70-tallet. Med CT fikk man nemlig muligheten til å skille mellom infarkter og blødninger i hjernen, samt følge den anatomiske utviklingen av hjerneinfarkt. Noen kirurger begynte å se på muligheten av å ekspandere kraniehulens begrensninger, hvor man midlertidig eksplanterte en stor del av skalletaket. Gamle ideer av pionerer som Cushing og Kocher ble reaktivert. "Nye briller (les: cerebral CT) reaktiverte gammel terapi" [sitat Lindegaard].

Dekomprimerende kirurgi for cerebralt ødem daterer tilbake til det tidlige 20. århundret, og selve konseptet kan dateres helt tilbake til antikkens tidsalder da trepinerings-prosedyrer ble utført "to relieve ill humors". I den moderne era ble kirurgisk dekomprimering beskrevet av Kocher hos pasienter med traumatisk hjerneskade, og Harvey Cushing beskrev inngrepet ved tumor-relatert ødem. Rationalet for kirurgi, derivert fra basis-prinsippene av Monroe-Kellie doktrinen, er å åpne "boksen" for derved å tillate utover-ekspansjon av det ødematøse hjernevevet, og på denne måten forhindre lateral eller nedovergående cerebral herniering [Schneck,2006].

Greco beskrev, i en italiensk artikkel ("Le trombosi post-traumatiche della carotide") fra 1935 det første tilfellet av ipsilateral hemikraniektomi for å redusere høyt ICP forårsaket av trombose i ICA. Det første tilfellet av dekomprimerende hemikraniektomi utført ved et massivt hjerneinfarkt, som er beskrevet i engelsk litteratur, ble utført av King i 1950. I hans artikkel fra 1951 gir han en beskrivelse av en 59 år gammel kvinne som presenterer symptomer på venstresidig hemiparese og facialisparese, hyperreaktive reflekser, og hvor røntgen av kraniet viser en 3mm deviasjon corpus pineale, arteriogram viste trombose ved delingen av høyre MCA og ICA, og ventrikulogram viste kompresjon og deviasjon av høyre sideventrikel og 3. ventrikel. Pasientens tilstand forverret seg ytterligere med redusert bevissthet og dilatert og fiksert høyre pupille. Det ble besluttet å utføre dekomprimerende kirurgi for å redde pasientens liv, men pasienten overlevde postoperativt i kun 48 timer. Ved obduksjonen ble det påvist trombosert ICA, og hele ACA og MCA var komplett okkludert. Dette var første gang at så uttalt forskyvning av corpus pineale og ventrikkelen hadde blitt observert grunnet et hjerneinfarkt, og det fantes ingen tidligere beskrivelser i den engelske litteraturen av lignende tilfeller.

Greenwood rapporterte i 1968 for første gang i historien en pasientstudie der hemikraniektomi ble utført ved hjerneinfarkter med kompliserende økende ICP hvor pasientene ble delt i 2 grupper basert på hvor sannsynlig diagnosen hjerneinfarkt var. Greenwoods studie inkluderte totalt 18 pasienter med non-dominante infarkter hvor totalt 7 pasienter døde, 4 fikk alvorlig funksjonshemning, og 7 endte opp med moderat og akseptabel funksjonshemning. Greenwood konkluderte med at når det finnes klare tegn på forhøyet intrakranielt trykk og det finnes definitive bevis på en stor masse-lesjon med betydelig fare for transtentorial herniering og død, bør dekomprimerende kirurgi utføres som et livreddende tiltak hvis det finnes håp for en brukbar recovery.

En studie av Rengachary fra 1981 som beskriver hemikraniektomi ved akutte massive cerebrale infarkter i non-dominant hemisfære, er den første studien som rapporterer effektiviteten av kirurgisk dekompresjon ved infarsert og oppsvulmet cerebralt vev. En pasient (av totalt 3) hadde et svært godt funksjonelt utfall med kun en mild persisterende hemisensorisk defekt på venstre kroppshalvdel, mens de to andre pasientene var hemiplegiske. Rengachary konkluderte med at HKRX ikke burde utføres før all medisinsk behandling

har blitt forsøkt, men at man ikke må vente så lenge at irreversible hjernestamme-forandringer oppstår, samt at ethvert tilfelle må vurderes individuelt der følgende faktorer må tas i betraktning: pasientens alder, dominansen av den infarserte hemisfæren, andre kompliserende sykdommer og familie-medlemmenes meninger.

Delashaw og medarbeideres studie fra 1990 beskrev hemikraniektomi-behandling av høyresidige MCA-infarkter med CT-verifisert masse-effekt på grunn av cerebralt ødem hos 9 pasienter. Operasjon ble utført med livreddende hensikt etter at medisinsk behandling hadde sviktet. 7 av 9 pasienter hadde kliniske tegn på uncal herniering som anisokori og/eller høyresidig ”decerebrate posturing” før operasjon. Alle pasientene overlevde den post-operative perioden, men en pasient døde en måned senere på grunn av en ikke-relatert tilstand (cancer pulm). 4 pasienter hadde BI mellom 60 og 95 poeng, mens 4 pasienter hadde lavere enn 60 poeng. Alle de 8 overlevende var positive til resultatet etter HKX. Delashaw konkluderte med at pasienter med symptomer/tegn på nevrologisk forverrelse mens de er under medisinsk behandling sannsynligvis har mer utbytte av HKRX om operasjonen utføres før kliniske tegn på uncal herniering opptrer.

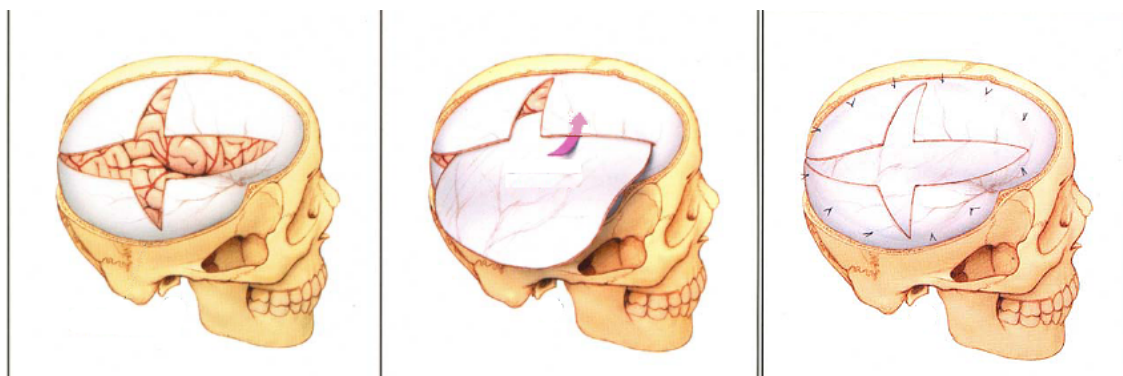
Beskrivelse av HKRX:

Avlastende hemikraniektomi tar bort en vesentlig del av kraniehulens beinete begrensning. Kraniektomien gjøres så stor som mulig, og dette må man ta hensyn til når man planlegger operasjonen. Den ødematøse hemisfæren gis derved mulighet til å kunne ekspandere i lateral retning, istedet for mot midtlinjen. Selv om dura mater er ganske fast, gir den langt mer etter enn det intakte kranium. Derfor gir hemikraniektomi en betydelig volumgevinst. Beinlappen pakkes sterilt og oppbevares i dypfryser, og kan legges tilbake etter noen måneder [Lindegaard, 1999].

Den operative prosedyren består av fjerning av en sirkumoval beinlapp med diameter 11-12 cm. Eksisjonen inkluderer frontale, temporale, parietale deler av kraniet, samt en liten del av den oksipitale skvama. Dura fikses til kanten av kraniotomien for å forhindre epidural blødning. En bikonveks dural lapp, laget av dura fra et kadaver eller homolog temporal fascia, plasseres så innenfor insisjonen. Temporalmuskelen og hudlappen sys så fast. Lengden av dura-lappen er 12-20 cm og bredden er 2,5-3,5 cm [Schwab, 1998].

Inngrepets fysiologiske effekt har sammenheng med bedret cerebralt perfusjonstrykk og lavere perifer karmotstand i hjernen etter kirurgisk avlastning. Dette bedrer såvel mikrosirkulasjonen som det venøse avløpet. Dyreforsøk med okklusjon av MCA viser bedre overlevelse og mindre omfattende hjerneinfarkt etter avlastende kraniektomi [Forsting, 1995].

Intrakranial hypertensjon resulterer i reduert cerebralt perfusjonstrykk og derfor i redusert blodforsyning i hele cerebrum. På grunn av økningen i det mekaniske trykket og ICP, blir andre store blodårer komprimert av det ekspanderende vevet mot duras kanter eller mot kraniet. Resultatet er videre ekspansjon av det infarserte området. En reduksjon av ICP ved hjelp av dekomprimerende hemikraniektomi tillater en økning i cerebralt perfusjonstrykk, hjelper blodstrømmen til den iskjemiske penumbrasonen, og optimaliserer sirkulasjonen i det skadde området gjennom kollaterale blodårer [Lanzino, 2000].



Figur 2.

Framgangsmåte ved hemikraniektomi. Det er gjort en stor åpning i kraniet - ”fra sinus til sinus til sinus” - og en korsformet åpning i dura. For å beskytte hjernen legger vi et implantat subduralt før bløtdelene lukkes.

Ved bruk av ovenfor beskrevne søkestrategi, der jeg har søkt frem abstracts fra alle 141 artikler og lest de som er relevant for temaet, samt funnet frem artikler helt fra 1950, har jeg kommet frem til at det siden 1950 i litteraturen har blitt rapportert totalt 752 tilfeller av hemikraniektomi-behandlede maligne hjerneinfarkter.

Resultater etter hemikraniektomi ved malignt hjerneslag

Den første prospektive pilotstudien ble utført av Rieke og medarbeidere i 1995. Studien inkluderte 32 pasienter med malignt hjerneinfarkt som ble prospektivt utvalgt for dekomprimerende hemikraniektomi. Gjennomsnittsalderen i HKRX-gruppen var 48,8 år. Vevsreseksjon ble ikke utført. Pasienter med slag i dominant hemisfære ble ekskludert hvis de hadde global afasi, men hvis pasientene var unge og hadde inkomplett afasi ble de likevel inkludert i HKRX-gruppen. En kontrollgruppe på 21 pasienter fikk konservativ behandling på grunn av slag i dominant hemisfære med resulterende global afasi, alvorlig komorbiditet eller fordi informert samtykke ikke ble gitt av pårørende. Pasientene i kontrollgruppen hadde en gjennomsnittsalder på 58,4 år. Alle pasientene hadde midtlinjeforskyvning av septum pellucidum og kliniske tegn på transtentorial herniering før operasjonen ble utført. I HKRX-gruppen ble det påvist en mortalitet på 35% og morbiditet på 24%, mens det ble funnet en mortalitet på 76% og en morbiditetsrate på 80% i den konservativt behandlede gruppen. Av de 21 overlevende pasientene i HKRX-gruppen hadde en pasient et utmerket nivå av daglige aktiviteter målt ved BI, mens 15 pasienter var avhengige med behov for minimal assistanse og 5 pasienter var alvorlig funksjonshemmede. Ingen av pasientene behandlet med HKRX var totalt avhengige eller vegetative, og alle pasientene og deres pårørende rapporterte en akseptabel livsstil og god integrasjon tilbake til familien og til det sosiale miljøet. I kontrollgruppen med kun 5 overlevende, hadde 4 pasienter global afasi og 4 pasienter hadde et moderat til alvorlig handikapp. Resultatene etter HKRX var signifikant bedre enn ved konservativ behandling når man ser på mortalitetsraten (35% vs 76%) og morbiditetsraten, men pasientene som mottok HKRX var signifikant yngre og hadde betydelig mindre komorbiditet.

Wang og medarbeidere [2006] sammenlignet HKRX-behandling (21 pasienter med gjennomsnittsalder 62 år) med konservativ behandling (19 pasienter med gjennomsnittsalder 66,7 år) hos totalt 40 pasienter med MBI. Forfatterne rapporterte 29% mortalitet i HKRX-gruppen mot 42% mortalitet i kontrollgruppen. Ingen signifikante forskjeller i alder mellom gruppene. I denne studien var det ingen statistisk signifikant forskjell i BI ved oppfølgingen mellom pasientene i de to behandlingsgruppene; gjennomsnitts-BI og GOS var henholdsvis 30 poeng og 2,5 poeng i HKRX-gruppen sammenlignet med 32 poeng hos pasientene som mottok konservativ behandling. Totalt sett hadde 57 % av pasientene alvorlige nevrologiske sekveler etter MBI og HKRX.

Georgiadis og medarbeidere [2002] gjorde en studie der de sammenlignet HKRX med moderat hypotermi (MH) ved MBI. 36 pasienter med en gjennomsnittsalder på 54 år ble inkludert i studien. Pasienter med slag i non-dominant hemisfære ble tilbudt HKRX, mens pasienter med dominante slag ble behandlet med MH (måltemperatur på 33 grader celsius). Det var ingen signifikante forskjeller mellom de to behandlingsgruppene med henblikk på alder, kjønn, NIHSS ved innkomst, CT-funn eller tid frem til behandlingsstart. Total mortalitet var 30,5%. Forfatterne fant signifikant lavere mortalitet i HKRX-gruppen (12%) sammenlignet med MH-gruppen (47%). I tillegg til den signifikant høyere mortaliteten ved MH, taler også oppstandelsen av ukontrollerbar stigning av ICP under oppvarmingen og hyppig forekomst av potensielt fatale bivirkninger (pneumoni hos 78%, trombocytopeni hos 37%, bradykardi hos 58%, arytmi hos 42%, arteriell hypotensjon og hypokalemi) mot MH. Hypotensive episoder er en veldokumentert komplikasjon ved MH forårsaket av arytmi, bradykardi eller den direkte negative ionotrope effekten av MH. Ingen signifikante forskjeller i alder mellom pasienter som døde og de som overlevde ble funnet. Det er verdt å nevne at de fleste pasientene i studien ble HKRX på basis av initiale kliniske og nevrologiske funn (> 2/3 hypodensitet i MCA-territoriet og tegn på lokal hjernehevelse, eller forverring i bevissthetsnivå med NIHSS-skår >15 i tillegg til >2/3 hypodensitet i MCA-territoriet på CT), istedenfor å vente på manifeste tegn på cerebral herniering. Dette kan tyde på at noen HKRX-pasienter ville ha fått et lignende utfall uten operasjon.

Malm og medarbeidere [2006] utførte HKRX på 30 pasienter med MBI som hadde en gjennomsnittsalder på 49,1 år. Både pasienter med slag i non-dominant og i dominant hemisfære ble operert. Deres pasienter hadde en mortalitet på 30 % etter den første måneden. Ingen dødsfall etter dette. Ved oppfølgingen, som fant sted etter gjennomsnittlig 3,4 år, hadde 6 pasienter (20%) mRS på 2 eller bedre, mens 24 pasienter hadde mRS på 4 eller dårligere (13 pasienter hadde mRS på 4, 2 pasienter hadde mRS på 5 og 9 pasienter hadde mRS på 6 (6=død)). 13 av 21 (62%) overlevende pasienter kunne gå uten støtte. Når forfatterne sammenlignet pasienter som døde med pasienter som overlevde etter MBI og hemikraniektomi-behandling, fant de ingen forskjeller relatert til alder, kjønn, side av infarkt, tid frem til operasjon, pupilledilatasjon preoperativt eller verste preoperative bevissthetsnivå. Maksimum postoperative ICP var lavere (23 mmHg vs 54 mmHg) hos pasienter som overlevde sammenlignet med pasienter som døde. Hos overlevende var det også en tendens til at ICP var elevert over 20 mmHg i kortere perioder post-operativt sammenlignet med pasienter som døde. Ved sammenligning av pasienter med gangfunksjon (n=13) og pasienter uten gangfunksjon (n=8), var pasienter med gangfunksjon signifikant yngre (44 år vs 56 år), og

det var en viss tendens til at maksimum ICP var lavere (22 mmHg vs 26 mmHg), og at varigheten av ICP høyere enn 20mmHg var kortere. Eldre pasienter og pasienter med vedvarende økning i ICP post-operativt hadde dårligst utfall. Sett under ett hadde 15 pasienter beholdt evnen til gange, og forfatterne konkluderte derfor med at 50 % av pasientene hadde et akseptabelt utkomme.

Foerch og medarbeidere [2004] utførte HKRX på 36 pasienter med MBI med gjennomsnittsalder på 58,8 år. Alle pasientene ble operert etter at tegn på herniering tilkom (klinisk eller påvist på CT). Forfatterne rapporterte en mortalitet på 36% ved oppfølgingen. Kun 10 pasienter av 22 overlevende oppnådde høyere BI enn 50 poeng, og poengsum ved BI var negativt korrelert med alder ($p < 0,05$). 16 av 22 pasienter kunne ikke gå uten hjelp og trengte mye assistanse i hverdagen, og ingen av pasientene oppnådde bedre mRS enn 3. Pasientene som oppnådde høyere BI var signifikant yngre, hadde mindre alvorlig nevrologisk defisitt ved inntak i sykehus, mottok mekanisk ventilering i kortere tid og ble utskrevet fra intensiv-enheten tidligere enn pasienter med dårlig funksjonelt utfall. Foerch konkluderer med at pasienter eldre enn 55-60 år nesten alltid har et dårlig funksjonelt utfall, og hans data indikerer at recovery til uavhengig status ikke kan forventes etter fylte 60 år. Da pasientene i retrospekt ble spurt om de ville ha gjennomgått operasjonen igjen om de visste hva som ventet dem, svarte 9 av 22 pasienter ja, mens 9 pasienter svarte nei. 4 pasienter kunne ikke bestemme seg.

HKRX og operasjonstidspunkt:

Schwab og medarbeidere (Heidelberg-gruppen) [1998] sammenlignet 63 pasienter (med gjennomsnittsalder 49,7 år) med MBI som ble behandlet med HKRX innen 24 timer etter ictus, med pasienter som først fikk behandling etter 24 timer. Forfatterne rapporterer at 75 % av pasientene i den ”sene” gruppen hadde kliniske tegn på uncal herniering (unilateralt dilatert og fiksert pupille) sammenlignet med kun 13% av pasientene som mottok HKRX tidlig. Mortaliteten var 16,6% i tidlig gruppe mot 34,4 % i sen gruppe, sammenlignet med 78 % i kliniske kontroller. Gjennomsnitts-BI var 70 poeng og 62,6 poeng i henholdsvis tidlig og sen gruppe, men dette nådde ikke statistisk signifikans ($p = 0,06$). Alle pasientene som ble operert tidlig hadde evnen til å gå korte avstander uten assistanse.

Lengden på opphold i en intensivavdeling var også signifikant kortere for pasientene som ble operert innen 24 timer etter ictus (7,4 dager vs 13,3 dager).

Forfatterne mener at å vente på pupilledilatasjon gir en unødvendig forsinkelse: det tillater mesencefal iskemi å oppstå, noe som potensielt forverrer prognosen. De sier at dyrestudier viser at tidlig operasjon er fordelaktig siden man da stopper den onde sirkelen av ICP-økning som leder til iskemi i nærliggende hjernevev og videre infarisering. Studier av prognose ved traumatisk epiduralt hematoma uten og med hernieringstegn støtter dette.

En studie av Mori og medarbeidere fra 2004 der forfatterne sammenlignet 50 pasienter operert før kliniske tegn på herniering tilkom ($n=21$) og pasienter operert innen 3 timer etter synlige tegn på herniering ($n=29$) med pasienter som kun fikk konservativ behandling ($n=21$), viste resultatene at sen kirurgisk intervensjon signifikant forbedret mortalitetsraten sammenlignet med konservativ behandling (27,6% vs 71,4%, og at tidlig kirurgisk behandling signifikant forbedret funksjonell status av de overlevende sammenlignet med sen kirurgisk intervensjon (gjennomsnitt-BI-skår: 59,6 poeng vs 26,9 poeng). Forfatterne fant ingen signifikant forskjell i BI-skår mellom de konservativt behandlede pasientene og pasientene som ble operert etter kliniske tegn på herniering tilkom (28,3 poeng vs 26,9 poeng). Kun alder var signifikant relatert til funksjonelt utkomme. Ingen signifikant forskjell i alder mellom de 3 gruppene.

Alder og HKRX:

Yao og medarbeidere [2004] sammenlignet operasjonsresultater ved HKRX hos 25 pasienter som de delte i 2 grupper basert på alder: 12 pasienter i aldersgruppen 60 år og eldre (gjennomsnittsalder 69,5 år) og 13 pasienter yngre enn 60 år (gjennomsnittsalder 47,3 år). Mortalitet og BI hos den unge gruppen av pasienter var henholdsvis 7,7% og 75,4 poeng sammenlignet med 33,3 % og 21,25 poeng hos pasientene i den eldre gruppen. Ingen av pasientene i den eldre pasient-gruppen oppnådde BI-skår høyere enn 60 poeng eller RS-skår mindre enn 4 poeng, og disse resultatene indikerer alvorlig funksjonshemming og komplett avhengige pasienter i den eldre pasient-gruppen. Yao og medarbeidere konkluderte med at selv om mortaliteten på grunn av herniering var lav etter dekomprimerende kirurgi hos eldre pasienter (mortalitet på 33,3%), var klinisk utfall og nivå av uavhengighet dårlig.

Vevreseksjon (Strokectomy) og HKRX:

Spørsmålet om man skal gjøre en reseksjon av antatt nekrotisk hjernevev er ubesvart. Det finnes ingen data som sammenligner HKRX og duraplastikk med eller uten anterior temporal lobektomi. Flere forfattere har foreslått at en aggressiv kirurgisk tilnærming med HKRX, reseksjon av infarsert hjernevev og duraplastikk

gir et mer fordelaktig utkomme ved MBI. De fleste studier velger derimot å ikke røre hjerneparenkymet på grunn av vansker med å skille vitalt vev fra ikke-vitalt hjernevev. Robertson (12 pasienter med x-alder 46,8 år) [2004], Carter (14 pasienter med x-alder 49,2 år) [1997], Curry (38 pasienter med x-alder 53 år) [2005] og Mori (19 pasienter med x-alder 63,3 år) [2001] har publisert artikler der de har kombinert ekstern dekomprimerende behandling med intern dekompresjon ("strokectomy") ved MBI med rationalet at reseksjon av ikke-levende vev reduserer risikoen for progresjon til uncal herniering. Robertson, Carter, Curry og Mori har rapportert mortalitetsrater og morbiditetsrater på henholdsvis 16,7% og 41,7%; 21,4% og 27,3%; 23,6% og 23%; og 16% og 81,3%. Oppsummert har resultatene vist mortalitet mellom 16,7% og 27,3%, og morbiditet mellom 23% og 81,3%.

Komplikasjoner ved HKRX

En studie av Wagner og medarbeidere [2001] undersøkte retrospektivt forekomsten av hemikraniektomi-assosierte lesjoner og deres potensielle effekt på risiko for mortalitet/død hos pasienter rammet av maligne MCA-infarkter. 60 pasienter var inkludert i studien der serier av CT-bilder ble analysert med tanke på forekomst av hemikraniektomi-assosierte infarkter og blødninger. Det ble funnet hemikraniektomi-assosierte infarkter eller parenkymale blødninger hos 70 % av pasientene. HKRX-assosierte infarkter oppsto hos 28,4% og parenkymale blødninger hos 41,6 % av pasientene. Små epidurale eller subgaleale blødninger oppsto hos 10% av alle pasientene. Tre pasienter hadde små subdurale hematomer, mens én pasient opplevde et stort epiduralt hematoma som krevde kirurgisk revisjon. Wagner og medarbeidere fant en signifikant assosiasjon mellom frekvensen av blødninger assosiert med HKRX og størrelsen på bedefekten. Jo mindre kraniektomi, jo oftere forekom disse lesjonene. Man fant intet slikt forhold for epidurale blødninger eller HKRX-assosierte infarkter. Skarpe kanter ved bedefekten var også signifikant assosiert med HKRX-assosierte lesjoner. Mortalitetsraten var signifikant høyere hos pasienter med HKRX-assosierte parenkymale blødninger ; 55 % av pasientene med blødninger overlevde sammenlignet med 80 % av pasientene uten slike blødninger. Deres konklusjon er at små kraniektomier med en diameter på 10 cm eller mindre fører til et økt antall HKRX-assosierte blødninger. Størrelsen på bedefekten bør være minst 12 cm. For å kunne oppnå en optimal dekomprimerende effekt, er størrelsen på kraniektomien av kritisk betydning. Imidlertid trengs flere studier med større pasient-kohorter for en nøyaktig bestemmelse av optimal størrelse på kraniektomien. [Wagner, 2001].

Osteomyelitt i reimplantert benlapp er omtalt i tre studier med i alt 85 overlevende, hos 6 (7 %) måtte benlappen fjernes [Curry 2005, Mori 2004, Walz 2002]. Osteomyelitt omtales ikke i de andre studiene. Det er mulig at denne komplikasjonen har vært underrapportert, en stor prospektiv undersøkelse av sårinfeksjoner etter standard kraniotomi fant 0,5 % innsidens av osteomyelitt [Korinek 1997].

Schneck [2006] sier i en artikkel at en undergruppe av pasienter som har gjennomgått HKRX for maligne MCA-infarkt (eller for malignt hjerneødem av andre årsaker) og som har fått sin tilstand forbedret eller stabilisert, opplever et sekundært tap av nevrologiske funksjoner ettersom kraniektomi-området synker innover og får en konkav form. Pasientene presenterer symptomer som hodepine, vertigo, irritabilitet, konsentrasjonstap, hukommelsestap, tinnitus, tretthet, depresjon, dysfagi, økende pareser, nytilkomne krampeanfall, vibrasjons-intoleranse og lokale smerter over skalledefekten. Tilstanden har blitt kalt "trepanasjons-syndromet" og har sin årsak i at den sunkne lappen fører til en reduksjon i CSF-rommet, spesielt i araknoidalrommet som omgir blodårene. Dette kollapserte rommet hindrer arteriell blodstrøm inn i vevet samt den venøse blodstrømmen ut av området, som så leder til redusert CBF. Reduksjonen i CBF reflekterer seg i en reduksjon i oksygen-ekstraksjonen og i metabolsk aktivitet, som så fører til redusert nevrologisk funksjon. Lukning av kraniedefekten reverserer denne patologiske kaskaden, og fører til forbedret kognisjon og nevrologisk funksjon. Klinikere bør være klar over dette trepanasjons-syndromet og potensialet for resolusjon, som kan tale for en tidligere reimplantering av beinlappen [Schneck,2006].

Livet etter hemikraniektomi

Vahedi og medarbeidere [2005] så på livskvaliteten hos hemikraniektomerte pasienter etter maligne hjerneslag. 10 pasienter med gjennomsnittlig alder 41 år var inkludert i studien, men kun 8 pasienter var i live ved follow up etter gjennomsnittlig 21 måneder. Livskvalitetet ble bedømt ved hjelp av pasient- og pårørende versjoner av SIS (stroke impact scale). SIS består av 8 domener; 4 fysiske domener (styrke, håndfunksjon, mobilitet og ADL) og 4 psykososiale domener (emosjoner, kommunikasjon, hukommelse og sosial deltakelse). Skår går fra 0 til 100 poeng på hvert domene, hvor 100 er best oppnåelige resultat. mRS og BI ble brukt til å vurdere funksjonshemmingen hos pasientene. 7 av 8 pasienter hadde mRS på 4 eller bedre (6 av 8 pasienter hadde mRS >3), mens de 2 yngste pasientene hadde de beste resultatene med mRS på 2 og BI på 90 eller mer. Pasientenes gjennomsnittlige vurdering av global persepsjon av hjerneslag-recovery var 59 poeng på SIS. Skår var lavere, men ikke signifikant lavere hos afasiske pasienter. Kombinert gjennomsnitt av vurdering av recovery av fysisk domene var 48 poeng når bedømt av pasientene selv, og 39 poeng når bedømt av de pårørende. Den laveste poengsummen gjaldt håndfunksjon, mens høyeste skår var ved recovery i emosjonelt domene. Ingen av pasientene var tilbake i arbeidslivet. Hovedfunnene i studien var at den prosentvise recovery var god for domener som emosjoner og hukommelse, men moderet for kommunikasjon og deltakelse i sosiale sammenhenger. Pasienter med afasi hadde dårligere recovery i kommunikasjon, men forskjellen var ikke signifikant. Vahedi og medarbeidere konkluderte i denne studien med at selv om de funksjonelle aspekter ved recovery var dårlig, var den psykologiske/psykososiale recovery bedre.

Depresjon og angst etter hemikraniektomi for malignt hjerneinfarkt:

Foerch og medarbeidere [Foerch 2004] så på funksjonell svekkelse og livskvalitet hos pasienter med maligne hjerneslag som ble behandlet med hemikraniektomi. 36 pasienter med gjennomsnittlig alder 59 år var inkludert i studien og i vurderingen av pasientene ble standardiserte skjemaer som MMS (Mini Mental Status), BI (Barthel Index), HADS (Hamilton Anxiety and Depression Scale), ESS, SIP og mRS (modified Rankin Scale) brukt. I denne studien ble BI på 50 satt som grense for godt utfall. Studien fant en mortalitet på 36% ved follow up med 22 overlevende pasienter. Gjennomsnittlig MMS-skår var 25 poeng. 10 pasienter hadde BI på 50 eller høyere, mens 12 pasienter hadde lavere enn 50 poeng. BI var negativt korrelert med pasientens alder ($p < 0,001$). 16 av pasientene kunne ikke gå uten hjelp og trengte mye assistanse i hverdagen. Ingen av pasientene hadde bedre mRS enn 3 poeng. Det ble funnet moderat til alvorlig angst og/eller depresjon hos 8 pasienter bedømt ved hjelp av HADS. Alvorligheten av angst eller depresjon var signifikant korrelert med funksjonssvikt bedømt med BI. 75% av pasientene med BI-skår lavere enn 50 poeng rapporterte moderat til alvorlig angst, sammenlignet med 10% av pasientene med BI-skår høyere enn 50. 63% av pasienter med lav BI-skår led av moderat til alvorlig depresjon, sammenlignet med 20 % av pasientene med BI > 50.

Hovedfunnene var at majoriteten av pasientene led av betydelig svekkelse, funksjonshemming og redusert livskvalitet. Dårlig utfall var hovedsaklig korrelert med høyere alder, mer alvorlig nevrologisk defisitt ved innleggelsen, og lenger varighet av mekanisk ventilering og intensiv-behandling, men ikke med tid frem til HKRX. Bruk av SA-SIP for å vurdere helserelatert livskvalitet, fant at 8 av pasientene med BI-skår høyere enn 60 poeng rapporterte en gjennomsnittlig 78% dysfunksjon i fysisk domene, og de ville ikke se på seg selv som noen som hadde et moderat til godt funksjonelt utfall. Pasientene i denne studien rapporterte en gjennomsnittlig reduksjon i livskvalitet på 63%. Kun 2 pasienter rapporterte en reduksjon i sin livskvalitet på under 50% [Foerch, 2004].

The Sunnybrook stroke study ved Herrmann og medarbeidere [1998] var en prospektiv studie som fulgte en stor, relativt uselektert gruppe av slagpasienter for å bestemme frekvensen, alvorligheten og forløpet av depressive symptomer, samt deres kliniske korrelater og effekter på funksjonelt utfall. Studien omfattet 436 pasienter med gjennomsnittsalder 74,9 år. MADRS (<7 poeng = normalt) og Zungs self-rating depression scale (<50 poeng er normalt) ble brukt til å vurdere depressive symptomer, mens OHS (oxford handicap scale) og FIM (functional independence measure) ble brukt til å vurdere funksjon. Etter 3 måneder fantes komplette vurderinger av 150 pasienter hvorav 27 % hadde mer enn 7 poeng på MADRS og 22% hadde mer enn 50 poeng på ZSRDS. Etter 1 år hadde 22% av 136 pasienter MADRS-verifisert depresjon og 21% depresjon verifisert ved hjelp av ZSRDS. 30% av deprimerte pasienter ved 3-måneders vurderingen var i remisjon ved 1-års oppfølgingen, mens 45 % fremdeles hadde symptomer på markert depresjon. 25% av pasientene ved 1 års oppfølgingen hadde utviklet symptomer på depresjon etter 3 måneders evalueringen. Majoriteten av deprimerte pasientene hadde en mild alvorlighetsgrad av depresjon. Det fantes ingen forskjeller i alder, ekteskapelig status eller lesjonsvolum mellom deprimerte og ikke-deprimerte pasienter. Det ble heller ikke funnet signifikante forskjeller mellom slagpasienter med slag i venstre eller høyre hemisfære ($p = 0,06$).

Signifikante korrelater til depresjon var kvinnelig kjønn, NIHSS-skår ved innleggelsen og tidligere depresjon i sykehistorien. Ved sammenligning av deprimerte og ikke-deprimerte pasienters skår på OHS ved 3 måneder og 12 måneder, ble det funnet signifikante effekter av depresjon på funksjonsutfallet. Korrelasjonen mellom milde depressive symptomer og påvirkningen på daglig funksjonsnivå og sosialt funksjonsnivå var signifikant; forfatterne fant at depresjons-skår ved 3 måneder var signifikant korrelert med det funksjonelle utfallet ved 1 års-vurderingen. Dette representerer en risikofaktor for dårlig prognose etter hjerneslag. Forfatterne mener det er uklart om bedring av depressive symptomer også vil bedre funksjonell status, eller om dette vil kreve videre individualisert rehabiliterings-terapi [Herrmann,1998].

Behøver vi randomiserte kontrollerte studier (RCT) ?

Ved kirurgiske studier vil legen ikke være blind for behandlingen som gis eller inngrepet som utføres. Dette problemet kan man komme rundt ved at vurderingen av utkommet utføres av en uavhengig observatør som ikke vet hvilken type inngrep som har blitt utført. Men en stor kraniedefekt etter HKRX er vanskelig å skjule og vil heller ikke være å se hos en medisinsk behandlet kontrollgruppe. Når de kirurgiske inngrep involverer ulike incisjoner eller tydelige forskjeller i post-operativ pleie, er det umulig å holde pasientene blindet. Det vil også være vanskelig å holde en observatør blindet ved evaluering av pasienter som har mottatt operasjon i motsetning til pasienter som kun har fått medisinsk behandling.

Etiske argumenter mot RCT ved kirurgisk intervensjon konkluderer ofte med at undersøkeren i de fleste tilfeller må ha en formening angjeldende om den innovative behandlingen er mer eller mindre effektiv enn standard behandlingen som den sammenlignes mot, og at det derfor er uetisk å ikke gi pasienten den beste behandlingen som er tilgjengelig [Malm 2006].

I motsetning til RCT som sammenligner ulike former av medikamentell intervensjon med hverandre eller med placebo, der et medikaments virkning er konstant, er det ved kirurgisk intervensjon en kirurg som utfører intervensjonen. Resultatet er derfor avhengig av kirurgens ferdigheter og ikke bare av inngrepets karakter.

RCT er dessuten kompliserte, dyre og tidskonsumerende studier. Men de er også den beste tilgjengelige metoden for bias-kontrollert evaluering av nye terapi-former, som alle er assosiert med en viss risiko og som ikke uten skepsis kan appliseres på pasienter.

En oversiktsartikkel av Uhl og medarbeidere fra 2004 hvor prognostiske faktorer for maligne MCA-infarkt ble undersøkt, kom forfatterne frem til den konklusjon at kun alder og utstrekningen av infarkt var uavhengige prediktorer for død, og at yngre pasienter sannsynligvis har mest utbytte av HKRX både angjeldende overlevelse og funksjonell recovery. En kommentar fra Cockroft [2004] på Uhl's studie stiller spørsmålet om dette betyr at unge pasienter ikke bør randomiseres, eller om det betyr at unge pasienter bør randomiseres fordi denne pasientgruppen mest sannsynlig vil ha utbytte av inngrepet og derfor mest sannsynlig vil gi et utkomme til fordel for HKRX i en RCT. Cockroft foreslår at et alders-inkludert design basert på tidlig kirurgisk intervensjon bedømt utifra CT- eller MR-kriterier vil fasilitere rekrutteringen av pasienter og hjelpe med å svare på spørsmålet om hvem som skal behandles og når behandlingen skal settes inn.

HAMLET (Hemicraniectomy after middle cerebral artery infarction with life-threatening edema trial) [Hofmeijer,2006] er en studieprotokoll for en multi-senter RCT som vil teste dekomprimerende kirurgi's evne til å forbedre funksjonelt utkomme hos pasienter med rom-oppfyllende hemisfære-slag. Studien vil inkludere 112 pasienter i alderen 18 til 60 år som vil randomiseres til enten HKRX i kombinasjon med medisinsk behandling, eller til beste tilgjengelige medisinske behandling alene. Hofmeijer sier at det vil være umulig å få til en fullt blindet evaluering siden pasienter med gjennomgått HKRX lett vil gjenkjennes. Men Hofmeijer sier også at tilstrekkelig blinding vil bli forsikret ved indirekte vurdering av skårene på skalaene for funksjonelt utkomme, ved at tre uavhengige og blindete undersøkere vil bestemme mRS på basis av en narrativ skrevet at en ikke-blindet sykepleier tilknyttet studien.

Inklusjonskriteriene i HAMLET er følgende; 1) akutt iskemisk hjerneslag i MCA-territoriet med start innen 96 timer før planlagt start av behandlingen, 2) NIHSS på minst 16 poeng ved høyre-sidige slag eller minst 21 poeng ved slag i dominant hemisfære, 3) en gradvis reduksjon i bevisstheten til GCS 13 eller lavere for høyre-sidige slag, eller øye- og motor-skår på 9 poeng eller lavere ved venstre-sidige slag, 4) hypodensitet på CT som involverer to tredjedeler eller mer av MCA-territoriet, og rom-oppfyllende ødem-dannelse, og 5) alder 18 til 60 år. Det må også være mulig å starte opp med behandling innen 3 timer etter randomisering, og informert samtykke fra pårørende må innhentes.

Pasienter vil ekskluderes fra studien hvis de har 1) iskemisk slag i hele hemisfæren (affeksjon av ACA, MCA og PCA), 2) redusert bevissthet forårsaket av andre årsaker enn hjerneslaget, 3) fikserte dilaterte pupiller bilateralt, 4) blitt behandlet med trombolysis innen de siste 12 timene, 5) har en kjent systemisk blødningsforstyrrelse, 6) mRS >1 eller BI < 95 før hjerneslaget inntraff, 7) en livsekspektans på mindre enn 3 år, eller 8) en alvorlig sykdom som kan confounde vurderingen av behandlingen.

Hofmeijer sier at med den foreslåtte timingen for HKRX og valget av inklusjons- og eksklusjonskriterier, så forventer forfatterne å forhindre inklusjon av pasienter som ikke vil ha utbytte av HKRX enten fordi 1) deres sykdom følger et mer benignt forløp, eller 2) på grunn av utbredt og irreversibel hjerneskade.

Få dager før leveringsfristen det publisert preliminnære resultater fra tre randomiserte undersøkelser av HKRX versus konservativ behandling [Vahedi 2007]. Det var ikke mulig å ta denne studien med her.

25 konsekutive pasienter operert med hemikraniektomi etter massivt hjerneinfarkt

Pasienter og metode

Vi sendte ut spørreskjemaer til alle pasienter som hadde blitt hemikraniektomert ved Rikshospitalet på grunn av maligne hjerneinfarkt mellom mai 1998 og desember 2005 og som fremdeles var i live, med en oppfølgingstid på minst 12 måneder post-HKRX.

Formålet med undersøkelsen var å finne ut hvordan utkommet blant pasientene var, med særlig vekt på funksjonelt utkomme og livskvalitet. Følgende spørreskjemaer ble sendt ut: SF36, WHOQOL, HAD, ZSRDS, BI (ADL), VAS, mRS og enkle demografiske spørsmål. Livskvalitet ble vurdert ved hjelp av skjemaene SF36, WHOQOL, ZSRDS, VAS og HAD.

Til denne undersøkelsen er det blitt valgt **SF-36** skjemaet (Medical Outcomes Study Short Form, 36 items) som ble introdusert av Ware og Gander [Ware & Gander 1994]. Skjemaet har fått bred aksept og stor utbredelse på kort tid: i april 2003 ga den medisinske litteraturbasen Index Medicus over 2000 referanser ved søk på "SF-36". Spørreskjemaet SF-36 har (som navnet tilsier) 36 forskjellige spørsmål eller *items* relatert til i alt åtte såkalte helserelaterte områder, *domener*. Disse er: fysisk funksjon (10 items), rollebegrensninger som følge av fysiske helseproblemer (fire items), kroppslig smerte (to items), sosial funksjon (to items), generell mental helse (psykologisk velvære; fem items), rollebegrensninger som følge av emosjonelle problemer (tre items), vitalitet (fire items), og oppfatning om egen helsetilstand (fem items). SF-36 skåre blir beregnet ved at forhåndsbestemt vekt er tillagt de forskjellige *items*, og for hvert domene gis fra 100 (ingen reduksjon i "livskvalitet" som følge av helsetilstand) til 0 (maksimalt redusert "livskvalitet"). SF-36 tar ikke lang tid å skåre (≤ 10 minutter) og kan fylles ut av respondenten selv.

Skjemaet **WHOQOL** (WHO Quality of Life) inneholder 2 spørsmål om generell egenvurdert livskvalitet og 24 spørsmål om fysisk, psykisk og sosialt velvære og om forhold ved omgivelsene (fysiske omgivelser, økonomi, transportmuligheter, tilgang på informasjon og helsetjenester). Utsagnene skåres på en skala 1-5, hvor råskårene blir transformert slik at jo høyere skår, jo høyere livskvalitet. I Danmark er WHOQOL undersøkt med henblikk på reliabilitet og validitet, og er funnet tilfredsstillende [Wik, 2005].

ZSRDS (Zungs self-rating depression scale) inneholder 20 spørsmål om egenvurdert hyppighet av depressive symptomer som skåres fra 1-4 poeng med maksimalt 80 oppnåelige poeng. Denne skalaen har blitt vist å ha en sensitivitet på 97% og spesifisitet på 63% for depressive lidelser. Cut off verdier er: < 40 poeng = normalt, 40- 49 poeng = mild depresjon, 50-59 = moderat depresjon, > 59 = alvorlig depresjon.

VAS står for "visuell-analog skala" hvor et kryss på en rett linje som er 10 cm lang, skal indikere den undersøkte livskvalitet i forhold til verdien 0 (den verst tenkelige) til 10 (den best tenkelige).

HAD står for Hospital Anxiety Depression scale og er mye brukt på grunn av sin korthet: 7 spørsmål om depresjon (HAD-D) og 7 spørsmål om angst (HAD-A). Spørsmålene dekker imidlertid ikke hele symptomsppekteret ved depressive episoder idet vekten er på humør, retardasjon, og reaktivitet (interesser, glede hendelser, glede underholdning), og HAD anses derfor best som et screeninginstrument for psykopatologi i sin alminnelighet [fra "Lærebok i psykiatri" av Malt, Retterstøl og Dahl, 2003].

Funksjonshemning ble vurdert ved hjelp av ADL og mRS. **ADL** (activities of daily living) vurderer evnen til å utføre dagligdagse aktiviteter (10 domener) som evnen til å gjennomføre måltider, komme seg inn og ut av seng, personlig stell, bruk av wc, bading, gange på jevnt underlag, gange i trapper, påklædning og evnen til å holde på urin og avføring. Maksimal skår er 100 poeng som indikerer fullstendig uavhengighet, og minste poengsum på 0 indikerer total avhengighet i alle domener. Cut-off på 60 poeng er valgt i denne studien til å skille mellom godt og dårlig utkomme.

Modifisert Rankin scale (**mRS**) er en forenklet vurdering av funksjon der 0 poeng indikerer fravær av symptomer, 1 poeng indikerer lette symptomer, men evne til å utføre alle vanlige aktiviteter, 2 poeng indikerer begrensninger i sosiale aktiviteter og/eller arbeidsevne men selvstendighet i dagliglivets gjøremål, 3 poeng indikerer noe hjelp fra andre i dagliglivets gjøremål, 4 indikerer behov for regelmessig hjelp, pleie og tilsyn, 5 poeng indikerer en sengeliggende, inkontinent og totalt hjelp-avhengig tilstand både dag og natt, og 6 poeng betyr død. mRS på 3 indikerer et akseptabelt utkomme i denne studien.

17 pasienter ble initialt inkludert i studien, men kun 12 pasienter sendte tilbake utfylte spørreskjemaer (tilsvarer en svarprosent på 70,6%).

Resultater:

Mellom mai 1998 og desember 2005 ble 25 pasienter hemikraniektomert ved Rikshospitalet i Oslo på grunn av maligne hjerneinfarkt.

Mortalitet og alder: Pasientene hadde en gjennomsnittsalder på 45,7 år (range: 18,7-64,2 år). Ved oppfølgingen som var på minst 12 måneder, var 17 av de opprinnelige 25 pasientene fremdeles i live, noe som tilsier en mortalitet på 32% (8 døde). Gjennomsnittsalderen til pasienter som overlevde MBI var 45,6 år (range: 18,7-61,1 år, median 46,3 år), mens pasientene som døde hadde en gjennomsnittsalder på 45,9 år (range: 29,7-64,2 år, median 43 år).

Mortalitet og kjønn: 14 av 25 pasienter (56%) var menn og 11 pasienter (44%) var kvinner. 8 pasienter var døde ved oppfølgingen, hvorav 5 av de som ikke overlevde var kvinner (62,5%) og 3 (37,5%) var menn.

Risikofaktorer: 15 av pasientene hadde predisponerende tilstander/risikofaktorer for hjerneslag som hypertensjon (n=4 pasienter), diabetes mellitus (n=4 pasienter), atrieflimmer (n=2 pasienter), hjertesykdom (n=3), røyking (n=3), koagulasjonsforstyrrelser (n=1), familiær hyperkolesterolemi (n=1) og annet (migrene, preeklampsi, alkohol-overforbruk, TIA, ICA-ektasi). 3 av 7 pasienter som ikke overlevde hadde hypertensjon (n=2) og 1 pasient hadde 2 risikofaktorer (diabetes mellitus og hyperkoagulopati).

Lateralitet for slag: 18 av pasientene hadde slag i høyre hemisfære, 7 i venstre hemisfære.

Tid frem til HKRX: 7 av pasientene ble operert på dag 3 etter symptomstart, 7 pasienter ble operert på dag 4, 6 pasienter ble operert på dag 2 og 3 pasienter ble operert på dag 1. 2 pasienter ble operert etter 5 og 6 dager. Pasientene ble i gjennomsnitt operert 3 dager etter symptomstart.

Pupille-status: Ved innkomst hadde 7 pasienter 1 dilatert pupille, 5 pasienter hadde 2 dilaterte pupiller, mens 9 pasienter hadde normalt reagerende pupiller. Hos 4 pasienter var det ikke mulig å finne ut pupille-status utifra journalene. 3 av 5 pasienter (60%) med bilateralt dilaterte pupiller var døde ved oppfølgingen, mens 1 av 7 pasienter (14,3%) med unilateralt dilatert pupille var død.

Yrkesstatus: Av de 12 pasientene som svart på spørreskjemaene hadde 11 pasienter vært i jobb (10 i full jobb og 1 i deltidsjobb), og en pasient var student, før hjerneslaget og HKRX. Ved oppfølgingen var kun 1 pasient i jobb (deltidsjobb), mens 8 pasienter var uføretrygdete, 2 pasienter svarte at de ikke var i jobb og 1 pasient var sykmeldt.

Hjelp og bosted: 9 av 11 pasienter trengte hjelp fra andre til å få utført daglige gjøremål. 8 av 11 pasienter bodde i eget hjem ved oppfølgingen, mens 3 pasienter bodde i en institusjon.

Transport: 6 av 11 pasienter kunne bruke offentlig transport som buss eller tog hvis de fikk følge av noen som de kjente.

mRS: 7 av 12 pasienter (58%) hadde et akseptabelt utkomme bedømt utifra en mRS på 3 eller bedre. 5 av pasientene hadde mRS lik 3, en pasient hadde mRS lik 1 og en pasient oppnådde mRS på 0. Ingen av pasientene var i en vegetativ tilstand, det vil si mRS på 5 poeng. Gjennomsnitts-mRS var 3,0 poeng.

Funksjonelt utkomme ble vurdert ved hjelp av ADL der en poengsum på 60 poeng og høyere vurderes som et akseptabelt utkomme. 7 pasienter (58%) hadde oppnådd >60 poeng ved oppfølgingen, hvorav 2 pasienter hadde ADL på 90 og 95 poeng. 5 pasienter (42%) hadde ADL-skår lavere enn 60 poeng og ble derfor vurdert å ha et dårlig utfall. Gjennomsnitts-ADL var 55 poeng. De mannlige pasientene, som hadde gjennomsnittsalder på 45,6 år, oppnådde en gjennomsnitts-ADL på 61,8 poeng. De kvinnelige pasientene, som hadde gjennomsnittsalder på 43 år, oppnådde en gjennomsnitts-ADL på kun 41,2 poeng. Pasienter med alder <50 år oppnådde en gjennomsnitts-ADL på 65 poeng, mens pasienter med alder >50 år oppnådde 41 poeng. Pasientene som var yngre enn 45 år (n=4) oppnådde gjennomsnitts-ADL på 82,5 poeng.

Gangfunksjon: 3 pasienter (25%) rapporterte at de kunne gå mer enn 50 meter på flatt underlag uten hjelp, mens 2 pasienter (17%) kunne gå 50 meter med litt hjelp eller tilsyn. 4 pasienter (33%) var uavhengige brukere av rullestol, mens 3 pasienter (25%) var totalt avhengige.

Livskvalitet: 6 av 12 pasienter (50%) rapporterte VAS på 5 eller bedre (5; 6; 6,5; 7; 9,5; 10) noe som kan tolkes som en god eller ganske god livskvalitet. 6 av 12 pasienter (50%) rapporterte VAS dårligere enn 5 som vurderes som dårlig eller ganske dårlig livskvalitet.

Ifølge "Scottish Intercollegiate Guidelines network" er poengsum på HAD mellom 0-7 normalt, 8-10 er borderline, mens poengsum på 11 eller mer er klinisk tilfelle av angst ved HAD-A eller depresjon ved HAD-D. 11 av 12 pasienter svarte på HAD-spørreskjemaet; 3 av 11 pasienter (27%) var i borderline-gruppen for angst, mens 6 pasienter (55%) hadde 11 poeng eller mer og vil derfor vurderes å ha en angst-diagnose.

3 av 11 pasienter (27%) hadde mellom 8 og 10 poeng på HAD-D og var borderline for depresjon, mens 7 av 11 pasienter (64%) skårte 11 poeng eller mer og bedømmes derfor å være deprimerede.

Depresjon målt utifra ZSRDS gav andre resultater enn HAD, der en poengsum på under 40 poeng (maksimal poengsum=80 poeng) bedømmes som normalt, poengsum mellom 40 og 49 poeng tilsvarer en mild grad av depresjon, 50-59 poeng vurderes som moderat depresjon og > 59 poeng er en alvorlig

depresjon. 5 pasienter (50%) ble her bedømt å ha depresjon; 2 pasienter med depresjon av mild grad, mens 3 pasienter skårte mer enn 50 poeng som vurderes som moderat alvorlighetsgrad av depresjon.

WHOQOL:

Livskvalitet: Av de 12 pasientene som svarte på skjemaet, vurderte 6 pasienter (50%) sin livskvalitet som "god" eller som "svært god", 4 pasienter (33%) vurderte sin livskvalitet som "dårlig" eller "svært dårlig" og 2 pasienter (17%) anså sin livskvalitet som "verken god eller dårlig".

Fornøyd med helsen: 5 pasienter (42%) svarte at de var enten "tilfreds" eller "svært tilfreds" med helsen, mens 4 pasienter (33%) var "utilfreds" eller "svært utilfreds". 3 pasienter (25%) var "verken tilfreds eller utilfreds".

Glede over livet: 6 av pasientene (50%) gledet seg "i svært høy grad" eller i "høy grad" over livet, 4 pasienter (33%) gledet seg "litt" over livet og 2 pasienter (17%) gledet seg "til en viss grad" over livet sitt. Ingen av pasientene svarte at de ikke gledet seg over livet sitt i det hele tatt.

Menning med livet: 4 pasienter (33%) svarte at de i svært høy grad eller i høy grad følte at livet var meningsfullt, mens 3 pasienter (25%) til en viss grad fant livet sitt meningsfylt. 4 pasienter (33%) svarte at de følte livet litt meningsfylt, mens 1 pasient (8%) svarte "ikke i det hele tatt" på dette spørsmålet.

Smerte: På spørsmålet om pasientene følte seg hindret av smerte svarte 4 pasienter (33%) at de i "svært høy grad" eller "i høy grad" følte seg hindret av smerte, 1 pasient (8%) følte seg "til en viss grad" hindret av smerte, mens 5 pasienter (42%) kun opplevde seg "litt" hindret av smerte i hverdagen. 2 pasienter (17%) hadde ingen opplevelse av å være hindret av smerte i hverdagen.

Energi og arbeidskapasitet: 5 pasienter (42%) svarte at de i "fullstendig" eller "i høy grad" hadde nok energi til å utføre daglige gjøremål, mens 6 pasienter (50%) svarte at de kun i "liten" grad eller "ikke i det hele tatt" hadde nok energi til dette. 1 pasient (8%) svarte "til en viss grad" på dette spørsmålet. 3 pasienter (25%) var "svært utilfreds" eller "utilfreds" med sine evner til å utføre daglige gjøremål, 5 pasienter (42%) var "verken tilfreds eller utilfreds", og 4 (33%) svarte at de var "tilfreds" eller "svært tilfreds". 8 pasienter (67%) var "svært utilfreds" eller "utilfreds" med sin arbeidskapasitet, mens 4 pasienter (33%) var "tilfreds" eller "svært tilfreds".

Bevegelsesevne og transportmuligheter: 4 pasienter (33%) vurderte sin evne til å komme seg dit de ville som "svært god", 6 pasienter (50%) svarte at denne evnen var "svært dårlig" eller "dårlig", mens 2 pasienter (17%) svarte "verken god eller dårlig". 6 pasienter (50%) var "svært tilfreds" eller "tilfreds" med sine transportmuligheter, mens 4 (33%) svarte at de var "svært utilfreds" eller "utilfreds". 2 pasienter var "verken tilfreds eller utilfreds" med sine transportmuligheter.

Tilfreds med seg selv og støtte fra venner: 6 av 11 pasienter (55%) svarte at de var "svært tilfreds" eller "tilfreds" med seg selv, mens 2 pasienter (18%) var "verken tilfreds eller utilfreds". 3 pasienter (27%) svarte at de var "utilfreds" med seg selv. 6 av 11 pasienter (55%) var "svært tilfreds" eller "tilfreds" med støtten som de fikk av sine venner, 2 (18%) svarte at de var "verken tilfreds eller utilfreds", mens 3 pasienter (27%) var "svært utilfreds" eller "utilfreds" med støtten fra venner.

Muligheter til deltagelse i fritidsaktiviteter: 3 pasienter (25%) svarte at de "fullstendig" eller "i høy grad" hadde muligheter til å delta på fritidsaktiviteter, 7 pasienter (58%) hadde "litt" eller "til en viss grad" muligheter til dette, mens 2 pasienter (17%) "ikke i det hele tatt" hadde muligheter til deltagelse i fritidsaktiviteter.

Søvn: Pasientene var jevnt over tilfredse med søvnen sin, ingen var utilfreds og kun 3 pasienter (25%) svarte at de verken var tilfreds eller utilfreds med hvordan de sov.

Negative følelser: 7 pasienter (58%) svarte at de ofte eller svært ofte opplevde negative følelser, mens 5 pasienter (42%) sjelden eller aldri opplevde dette.

Sett under ett hadde pasientene "til en viss grad" evne til konsentrasjon og var fornøyd med søvnen. De fleste kunne i "høy grad" (67%) eller "til en viss grad" (25%) akseptere utseendet sitt, og totalt 83 % hadde "til en viss grad" (50%) eller "i høy grad" (33%) nok penger til å dekke sine behov. 75% av informantene var "i høy grad" fornøyd med sitt forhold til andre mennesker, adgang til helsetjenester og med sine boforhold. 67% svarte at de "i høy grad" opplevde sine fysiske omgivelser som sunne, og 58 % syntes "i høy grad" at de hadde all tilgjengelig informasjon som de trengte i dagliglivet.

SF-36

Rollebegrensning på grunn av fysisk helse: På spørsmålet om pasientene iløpet av de siste 4 ukene hadde hatt problemer i arbeid eller i daglige gjøremål (utrettet mindre, redusert tidsbruken, hindringer i utførelsen) på grunn av sin fysiske helse, svarte 10 av 12 pasienter (83%) at dette var tilfellet.

Rollebegrensning på grunn av emosjonelle problemer: 9 av 12 pasienter (75%) svarte at hadde hatt problemer med å utføre daglige gjøremål på grunn av følelsesmessige problemer.

Sosial funksjon: 5 pasienter (42%) svarte at deres fysiske helse eller følelsesmessige problemer hadde hatt "svært mye" eller "mye" innvirkning på deres sosiale omgang med familie, venner, naboer eller foreninger. 3 pasienter (25%) svarte at dette hadde hatt "litt" eller "endel" innvirkning på deres sosiale funksjon, mens 4 pasienter (33%) svarte "ikke i det hele tatt" på dette. 5 pasienter (42%) svarte at deres fysiske helse eller emosjonelle problemer påvirket deres sosiale omgang "hele tiden" eller "nesten hele tiden", mens 4 pasienter (33%) svarte "litt" eller "endel" av tiden. 3 pasienter (25%) svarte at deres fysiske helse eller emosjonelle problemer "ikke i det hele tatt" hadde hatt noen innvirkning på deres sosiale omgang.

Vitalitet: 4 pasienter (33%) svarte at de følte seg fulle av tiltakslyst "hele tiden", "nesten hele tiden" eller "mye av tiden" iløpet av de siste 4 ukene, 5 pasienter (42%) svarte "endel av tiden" eller "litt av tiden", mens 3 pasienter (25%) svarte "ikke i det hele tatt" på dette.

På spørsmålet om pasientene hadde hatt mye overskudd de siste 4 ukene svarte 3 pasienter (25%) at de hadde følt dette "hele tiden" eller "nesten hele tiden", 5 pasienter (42%) svarte "endel av tiden" eller "litt av tiden", mens 4 (33%) svarte at de "ikke hadde hatt mye overskudd i det hele tatt".

1 pasient (8%) svarte at han/hun hadde følt seg sliten "hele tiden" de siste 4 ukene, 7 pasienter (58%) svarte "endel av tiden" eller "litt av tiden", mens 4 pasienter (33%) svarte "ikke i det hele tatt" på dette spørsmålet.

3 pasienter (25%) svarte at de følte seg trette "nesten hele tiden" eller "mye av tiden", 7 pasienter (58%) svarte "endel av tiden" eller "litt av tiden", mens 2 svarte at de ikke hadde følt seg trette "i det hele tatt" iløpet av de siste 4 ukene.

Generell mental helse: 7 pasienter (58%) svarte at de iløpet av de siste 4 ukene "ikke i det hele tatt" hadde følt seg veldig nervøse, 3 pasienter (25%) svarte at de hadde vært veldig nervøse "litt" eller "endel" av tiden, mens 2 (17%) pasienter svarte "mye av tiden" på dette spørsmålet.

5 pasienter (42%) svarte at de hadde vært utrøstelig langt nede "hele tiden", "nesten hele tiden" eller "mye av tiden" de siste 4 ukene, 4 pasienter (33%) svarte "endel av tiden" eller "litt av tiden", mens 3 pasienter (25%) ikke hadde følt seg så langt nede "idet hele tatt".

7 pasienter (58%) svarte at de hadde følt seg rolige og harmoniske "hele tiden", "nesten hele tiden" eller "mye av tiden" iløpet av de siste 4 ukene, 3 pasienter (25%) svarte "endel av tiden" eller "litt av tiden", mens 2 (17%) svarte "ikke i det hele tatt".

50% av pasientene svarte at de ikke hadde følt seg triste og nedfor "idet hele tatt" de siste 4 ukene og like mange svarte at de hadde følt seg glade "hele tiden", "nesten hele tiden" eller "mye av tiden" i det samme tidsrommet. Kun 1 av pasientene (8%) hadde følt seg trist og nedfor "hele tiden" og 1 pasient (den samme pasienten) hadde ikke følt seg glad "idet hele tatt". Ellers svarte 5 pasienter (42%) at de hadde følt seg nedfor "litt" eller "endel" av tiden, og samme antall svarte at de hadde følt seg glade "litt" eller "endel av tiden" i de siste 4 ukene.

Oppfatning av egen helse: 7 pasienter (58%) svarte at de anså sin helse som "meget god" eller "god", 3 pasienter (25%) svarte "nokså god", mens 2 pasienter (17%) mente at deres helse var "dårlig".

3 pasienter (25%) svarte "helt riktig" på påstanden at de var like friske som de fleste av deres bekjente, 3 pasienter (25%) svarte at dette var "delvis riktig", 3 pasienter (25%) mente at dette var "helt galt", mens 3 (25%) svarte "vet ikke".

6 pasienter (50%) svarte "helt galt" på påstanden om at de ble lettere syke enn andre, 3 pasienter (25%) mente at påstanden var "helt riktig" eller "delvis riktig", mens 3 pasienter (25%) svarte "vet ikke".

På påstanden "jeg har utmerket helse" svarte 4 pasienter (33%) at dette var "helt riktig", 3 pasienter (33%) mente at dette var "delvis riktig", 1 pasient (8%) svarte at dette var "helt galt", mens 3 pasienter (25%) svarte "vet ikke".

Oppsummering av resultater

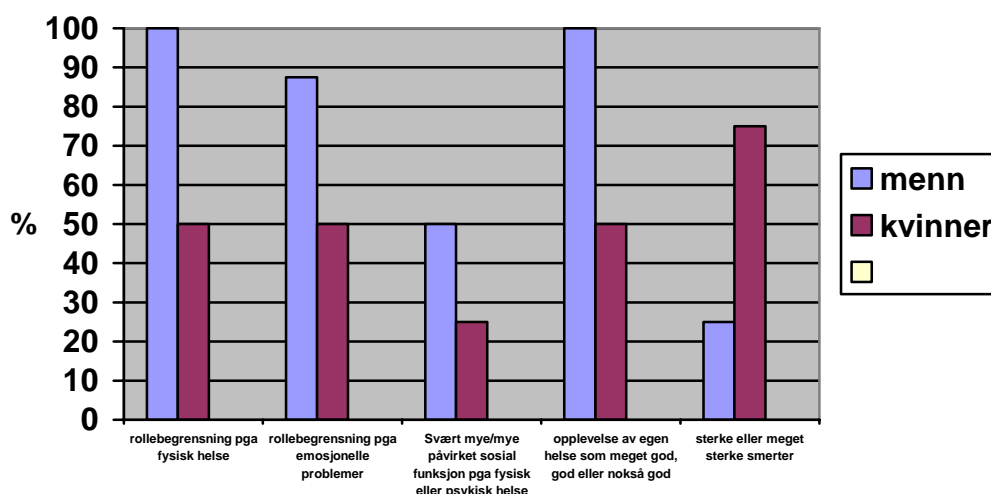
17 av de totalt 25 pasientene som ble hemikraniektomert på grunn av MBI overlevde. Dette tilsier en overlevelseshastighet på 68%. 12 av 17 pasienter svarte på spørreskjemaene som ble sendt ut. Av disse 12 pasientene (8 menn og 4 kvinner) med en gjennomsnittsalder på 44,7 år, oppnådde 7 pasienter (58%) en ADL-skår på 60 poeng eller bedre og like mange hadde mRS-skår på 3 eller bedre. Dette tilsier at 58% av pasientene oppnådde et akseptabelt utkomme der de kan fungere i dagliglivet med noe hjelp fra andre. 5 pasienter (41,6%) hadde gangfunksjon med (2 pasienter) eller uten (3 pasienter) assisterende redskaper. 4 pasienter (33%) vurderte sin evne til å komme seg dit de ville som svært god, og 6 pasienter (50%) var

tilfredse eller svært tilfredse med sine transportmuligheter. Halvparten av pasientene vurderte sin livskvalitet som god eller svært god bedømt utifra WHOQOL, og like mange skårte 5 eller mer på vurdering av livskvalitet på VAS. 33% rapporterte dårlig eller svært dårlig livskvalitet bedømt ved både VAS og WHOQOL. 50% av pasientene gledet seg i høy grad over livet og ingen svarte ”ikke idet hele tatt” på dette spørsmålet.

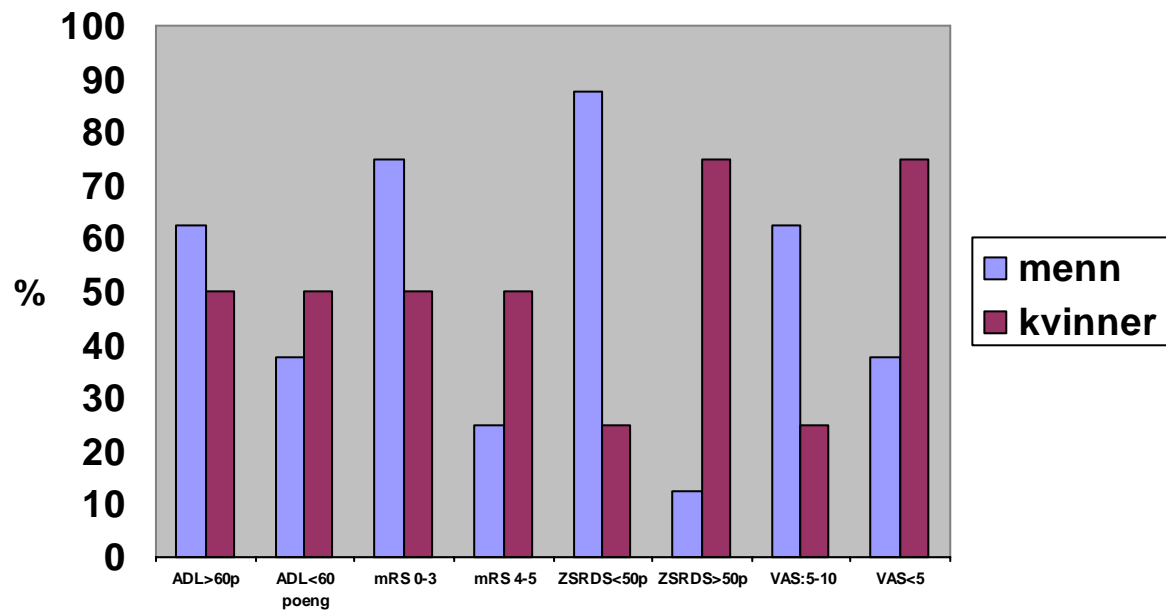
Ved ZSRDS ble det funnet mild depresjon hos 2 av pasientene og moderat depresjon hos 4 pasienter (totalt 50% av pasientene), og ved bruk av HAD-D kvalifiserte 7 av 11 pasienter (63,6%) til diagnosen depresjon. 6 av 11 pasienter (54,5%) skårte også høyt nok på HAD-A til en angst-diagnose. 7 pasienter (58%) rapporterte at de opplevde negative følelser ofte eller svært ofte, mens 42% svarte sjelden eller aldri på dette spørsmålet. 5 pasienter (42%) svarte at deres emosjonelle problemer og/eller fysiske helse hadde hatt mye innvirkning på deres sosiale omgang med venner og familie. 4 av 12 pasienter (33%) rapporterte at de i høy grad eller i svært høy grad følte seg hindret av smerte i dagliglivet. 8 av 12 pasienter (67%) svarte at de var utilfreds eller svært utilfreds med sin arbeidskapasitet, 0 av 12 pasienter (83%) rapporterte rollebegrensning i hverdagens gjøremål på grunn sin fysiske helse og 9 av 12 pasienter (75%) rapporterte rollebegrensning på grunn av emosjonelle problemer. Pasientene var minst fornøyd med arbeidskapasitet samt rollebegrensning i hverdagen på grunn av både sin fysiske og psykiske helse.

Grafer

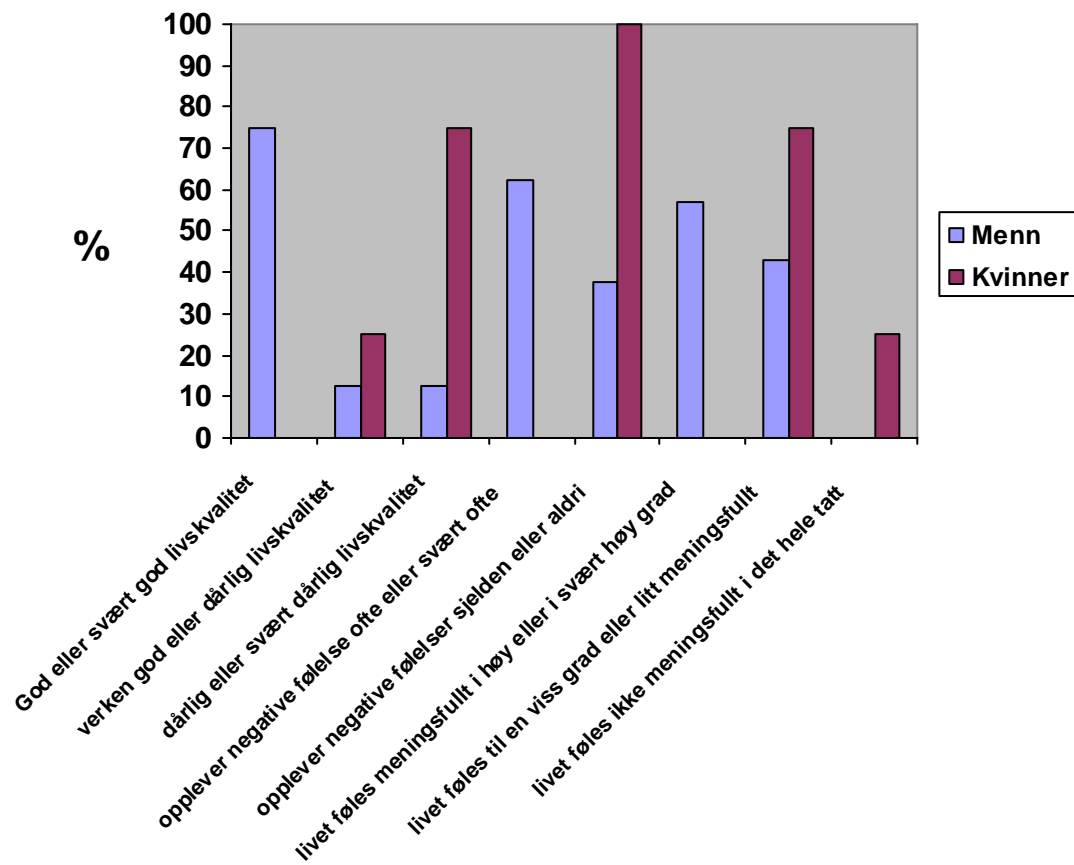
Oppsummering av SF-36



Oppsummering av resultater



Oppsummering av WHOQOL



Sammenfattende diskusjon:

Trombolysebehandling gjorde håndtering av hjerneslag mer handlingsorientert. En norsk studie av Thomassen & al. fra 2002 [Thomassen 2002] hadde som mål å vurdere gjennomførbarhet, klinisk effekt og trygghet ved intravenøs trombolyse med recombinant-tissue plasminogen activator (r-tpa) hos pasienter med akutt iskemisk hjerneslag som kunne behandles innen tre timer etter symptomstart. Studien inkluderte 24 pasienter, hvorav 12,5% av pasientene led av hemoragiske komplikasjoner; 4,2% av pasientene utviklet en intracerebral blødning og 8,3% pasienter fikk et hemoragisk infarkt. Ved oppfølgingen etter 6 måneder hadde 10 av pasientene (41,7%) oppnådd et godt utkomme bedømt ved mRS 0-2 poeng, mens 9 pasienter (37,5%) hadde et dårlig utfall bedømt ved mRS 3-5, og 5 pasienter (20,8%) var døde. Alt i alt hadde 58% et utfall som ble vurdert som dårlig.

Trombolyse, gitt intravenøst eller intraarterielt, så ut til å gi bedre resultater, men også alvorlige komplikasjoner som hematom og hemoragisk transformasjon i infarsert hjernevev.

Wardlaw og medarbeidere publiserte i 2003 en oversiktsartikkel som analyserte data fra 18 studier (hvorav 16 av disse var dobbeltblinde studier) med totalt 5727 pasienter, som testet effekten av trombolytisk behandling ved iskemiske hjerneslag [Wardlaw 2003].

Forfatterne fant en signifikant overvekt av tidlige dødsfall ved trombolysebehandlingen. 14,9% av pasientene som mottok trombolyse døde iløpet av de 7-10 første dagene, sammenlignet med 9,4 % av pasientene i kontroll-gruppen. Data fra 13 studier med informasjon angjeldende fatal intrakraniell blødning viste en 5-gangers økning i fatale intrakranielle blødninger ved trombolyse. Symptomatisk intrakraniell blødning (inkludert fatale ICH) var økt med 4 ganger sammenlignet med kontrollene; 8,7% vs 2,5% . Dette representerer 58 flere symptomatiske intrakranielle blødninger per 1000 behandlede pasienter.

Ved analyse av dødsfall av alle årsaker ble det funnet 18,2% mortalitet i trombolysegruppen mot 15,2 % i kontrollgruppen ($p=0.0002$). Dette representerer 41 ekstra dødsfall per 1000 behandlede pasienter.

Konklusjonen som Wardlaw og medarbeider kom frem til var at trombolytisk behandling er assosiert med en signifikant overvekt av dødsfall innen de første 7-10 dagene, med en signifikant overvekt av symptomatisk og fatal ICH, og med mortalitet ved follow-up. Men på tross av dette var funksjonshemming redusert hos de overlevende, altså det ble funnet en overall netto-gevinst på 43 færre døde eller avhengige per 1000 behandlede pasienter sammenlignet med kontrollene, det vil si at signifikant flere pasienter er i live og uavhengige ved oppfølging.

Det kan være dekning for å hevde at trombolyse har radikalisert tenkningen rundt behandlingen av hjerneslag: suksessen ved en mer intensiv intervensjon så vel som en økt aksept for potensielt farlige komplikasjoner. Denne tenkemåten er mer i tråd med kirurgisk ideologi enn med den tradisjonelle, indremedisinske ”filosofi” som rådet grunnen tidligere. På den måten kan trombolysebehandling ha banet vei også for andre typer aggressiv tilnærming, som det som er tema for denne oppgaven: hemikraniektomi.

Ved å se på konklusjonen hos Wardlaw & al. [Wardlaw 2003]. Hvor man aksepterer en 5 gangers økning i fatale hjerneblødninger ved trombolyse sammenlignet med placebo og kontroll-gruppene, samt en signifikant høyere andel av tidlige dødsfall i trombolyse-gruppen, ved vanlige iskemiske hjerneslag uten rom-oppfyllende effekt der mortaliteten ligger på rundt 10% , kan man forsvare en aggressiv tilnærming som trykkavlastende hemikraniektomi ved maligne hjerneslag hvor mortaliteten ved optimal medisinsk behandling er blitt vist å være så høy som 80% [Hacke, Berrouschot]. Også det faktum at pasienter som rammes av store hjerneslag med CT-verifisert hypodensitet som dekker mer enn 1/3 av MCA-territoriet, samt pasienter uten mulighet til å få behandling så tidlig som < 3 timer etter symptomstart, ekskluderes fra trombolyse-behandling, gjør hemikraniektomi til et lovende behandlingsalternativ for denne pasientgruppen som ellers ville hatt et fatalt eller svært dårlig utkomme.

Vår prospektive studie viste en overlevelsesrate på 68% (mortalitet 32%) og hvor pasientene som svarte på spørreskjemaene (12 av 17 overlevende) rapporterte en gjennomsnitts-ADL på 55, hvorav 58 % av pasientene oppnådde ADL 60 eller bedre, og gjennomsnittlig mRS på 3,0, kan man konkludere med at dekomprimerende hemikraniektomi ved maligne hjerneslag gir et akseptabelt funksjonelt utkomme. Ved å se nærmere på sammenhengen mellom alder og funksjonelt utkomme kan man også slutte at pasienter med alder <50 år oppnådde et bedre funksjonelt utkomme enn pasienter eldre enn 50 år (gjennomsnitt-ADL: 65 poeng vs 41 poeng).

Et viktig formål var å undersøke om pasienter som gjennomgår HKRX ved MBI oppnår en akseptabel livskvalitet. Hovedresultatene er som følger; 50 % av pasientene rapporterte at de hadde god eller svært god livskvalitet, mens 33% rapporterte dårlig eller svært dårlig livskvalitet og 17% svarte at de hadde verken god eller dårlig livskvalitet. Halvparten av pasientene svarte også at de gledet seg i høy grad over livet, og 58% av pasientene rapporterte at de hadde god eller meget god helse.

Livskvalitet bedømt med VAS viste at 50% av pasientene rapporterte en livskvalitet på 5 eller bedre, noe som kan tolkes som god eller ganske god livskvalitet (gjennomsnitt-VAS =4,5, median=4,75). Pasientene som angav VAS på 5 eller bedre hadde en gjennomsnitts-ADL på 62,5 poeng (range: 5-95), mens pasientene med dårligere VAS enn 5 hadde gjennomsnitts-ADL på 47,5 (range: 0-75). Dette tilsier en akseptabel livskvalitet hos 50% av pasientene. Pasientenes psykiske helse viste noe ulike resultater utifra hvilke parametere man så på; ved å se på resultatene fra ZSRDS fant man at 33% av pasientene hadde en moderat alvorlighetsgrad av depresjon og 17% var mildt deprimerte. Depresjonsraten var noe høyere bedømt ved HAD-D der 63,6% av pasientene tilfredsstilte diagnose-kriteriene for depresjon og hele 54,4% tilfredsstilte diagnosekriteriene for angst ved HAD-A. Totalt 58% av pasientene svarte at de hadde opplevd negative følelser ofte eller svært ofte iløpet av de siste 4 ukene.

Kjønn og mental helse: De 6 pasientene som vurderte sin livskvalitet som svært god eller god, var alle sammen menn. 4 av disse hadde ADL-skår på 75 poeng eller mer, mens 2 hadde 50 poeng og 0 poeng (gjennomsnitts-ADL=64 poeng). 3 av de 4 pasientene (75%) som vurderte livskvaliteten som dårlig eller svært dårlig var kvinner. 2 av disse hadde adl-skår på 70, mens 1 hadde 5 poeng (gjennomsnitts-ADL=48,8 poeng). Ingen av de kvinnelige pasientene rapporterte god livskvalitet. Av de 7 pasientene som rapporterte at de ofte eller svært opplevde negative følelser, var 4 av disse kvinner (57%). 2 av disse hadde ADL-skår på 70 poeng, mens 2 hadde 5 og 20 poeng (gjennomsnitt=41,25 poeng). 3 menn rapporterte også at de opplevde negative følelser, og deres ADL-skår var 75, 60 og 50 poeng (gjennomsnitt=61,7 poeng). En interessant observasjon ved denne undersøkelsen er at de kvinnelige pasientene oppnådde dårligere ADL-funksjon enn de mannlige pasientene på tross av forholdsvis lik gjennomsnittsalder (43 år (kvinner) vs 45,6 år (menn)). Men kan spørre seg om det finnes en sammenheng mellom kvinnelig kjønn og dårlig funksjonelt utkomme med derav resulterende dårlig mental helse med økt forekomst av depressive lidelser, eller om sammenhengen finnes mellom kvinnelig kjønn og depresjons-tendens med negativ innvirkning på fysisk rehabilitering etter hjerneslag og derav resulterende dårlig fysisk funksjon.

Ved å sammenligne resultatene fra vår studie med resultater fra andre studier finner vi samsvarende resultater. Rieke og medarbeidere fra 1995 fant en mortalitetsrate og morbiditetsrate på henholdsvis 35% og 24%, der 15 av 21 overlevende pasienter (71,4%) oppnådde et godt utkomme bedømt ved at de var avhengige med behov for minimal assistanse og 23% var alvorlig funksjonshemmede. Studien av Malm og medarbeidere fra 2006 med 30 pasienter med gjennomsnittsalder på 49,1 år, fant mortalitet på 30% og gangfunksjon hos 62% av pasientene, noe som tilsier et bedre resultat enn denne studien hvor kun 42% av pasientene hadde bibeholdt sin gangfunksjon. Derimot hadde 71% av pasientene mRS på 4 eller dårligere (gjennomsnitts-mRS=3,3) i studien av Malm, mens pasientene i denne studien oppnådde gjennomsnitts-mRS på 3,0. I studien av Foerch og medarbeidere fant man at ingen av pasientene oppnådde bedre mRS-skår enn 3 poeng, mens kun 45,5% av pasientene oppnådde BI-skår > 50 poeng. Ved å se på alder og morbiditet kan man også finne en korrelasjon mellom alder og dårlig funksjonelt utkomme i denne studien hvor pasientene som var eldre enn 50 år oppnådde en gjennomsnitts-ADL skår på 41 poeng, mens pasienter yngre enn 50 år oppnådde 65 poeng i gjennomsnitt. Dette støtter konklusjonen til Yao og medarbeidere hvor BI-skår hos pasienter eldre enn 60 år kun nådde et gjennomsnitt på 21,2 poeng på tross av lav mortalitet på 33%.

50% av pasientene i denne studien ble ved hjelp av ZSRDS vurdert å være deprimerte i mild til moderat grad og 54,5 % tilfredsstilte kriteriene til diagnosen angst. Foerch og medarbeidere [2004] fant moderat til alvorlig angst og depresjon hos 8 av 22 pasienter (36,3%). De fant at 63% og 75% av pasientene med BI-skår < 50 poeng led av henholdsvis moderat til alvorlig depresjon og angst sammenlignet med 20% og 10% av pasientene med BI > 50 poeng. Herrmann's studie fra 1998 fant en 22% depresjonsrate (hovedsaklig av mild alvorlighetsgrad) etter hjerneslag bedømt ved >50 poeng på ZSRDS på en poengskala fra 0-100. Forfatterne ved overfornevnte studie fant en signifikant korrelasjon mellom forekomst av depresjon og kvinnelig kjønn, og mellom milde depressive symptomer og påvirkning av daglig funksjonsnivå, noe som samsvarer godt med resultatene ved denne studien hvor 75% av kvinnene ble vurdert som deprimerte (vs 37,5% prevalens av depresjon hos de mannlige pasientene) og hvor de kvinnelige pasientene kun oppnådde en gjennomsnitts-ADL skår på 41,25 poeng på tross av ung alder (gjennomsnittsalder = 43 år) i motsetning til de mannlige pasientene som hadde gjennomsnitts-ADL på 62.

Alfabetisk litteraturliste

1. Berrouschot 1998 Berrouschot J, Sterker M, Bettin S, Köster J, Schneider D. (1998) Mortality of space-occupying ("malignant") middle cerebral artery infarction under conservative intensive care *Intensive Care Med* 1998; 24: 620-623.
2. Brown 2002 Brown MM. Brain attack: A new approach to stroke. *Clinical Medicine*: 1(2): 60-65
3. Carter 1997 Carter BS, Ogilvy CS, Candia GJ, Rosas HD, Buonanno F. One-year outcome after decompressive surgery for massive nondominant hemispheric infarction. *Neurosurgery* 1997; 40: 1168-75; discussion 1175-6.
4. Cockroft 2004 Cockroft KM. Hemicraniectomy after massive hemispheric cerebral infarction: are we ready for a prospective randomised controlled trial? *Journal of Neurology, neurosurgery, and Psychiatry* 2004; 75: 179-180
5. Curry 2005 Curry WT Jr, Sethi MK, Ogilvy CS, Carter BS. Factors associated with outcome after hemicraniectomy for large middle cerebral artery territory infarction. *Neurosurgery* 2005; 56: 681-92; discussion 681-92.
6. Delashaw 1990 Delashaw JB, Broadus WC, Kassell NF, Haley EC, Pendleton GA, Vollmer DG, Maggio WW, Grady MS. Treatment of right hemispheric cerebral infarction by hemicraniectomy. *Stroke* 1990; 21: 874-881.
7. Firlik 1998 Firlik AD, Yonas H, Kaufmann AM, et al. Relationship between cerebral blood flow and the development of swelling and life-threatening herniation in acute ischemic stroke. *Journal of Neurosurgery* 1998; 89: 243-249
8. Fisher 1995 Fisher CM (1995) Brain herniation: a revision of classical concepts. *Can J Neurol Sci.* 1995; 22(2): 83-91.
9. Foerch 2004 Foerch C, Lang JM, Krause J, Raabe A, Sitzler M, Seifert V, Steinmetz H, Kessler KR. Functional impairment, disability, and quality of life outcome after decompressive hemicraniectomy in malignant middle cerebral artery infarction. *J Neurosurg* 2004; 101: 248-254.
10. Frank 1995 Frank JI (1995) Large hemispheric infarction, deterioration, and intracranial pressure. *Neurology* 1995; 45(7): 1286-1290.
11. Georgiadis 2002 Georgiadis D, Schwarz S, Aschoff A, Schwab S. Hemicraniectomy and moderate hypothermia in patients with severe ischemic stroke. *Stroke* 2002; 33(6): 1584-1588.
12. Ginsberg 2003 Ginsberg MD. Adventures in the pathophysiology of brain ischemia: penumbra, gene expression, neuroprotection: the 2002 Thomas Willis Lecture. *Stroke* 2003; 34: 214-23
13. Greco 1935 Greco T. Le trombosi posttraumatiche della carotide. *Arch Ital Chir.* 1935; 39: 757-784.
14. Greenwood J. Acute brain infarctions with high intracranial pressure: surgical indications. *Johns Hopkins Med J* 1968; 122(5): 254-260.
15. Hacke 1995 Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS-II). *Lancet* 1998; 352: 1245-51
16. Hacke 1996 Hacke W, Schwab S, Horn M, Spranger M, De Georgia M, von Kummer R. (1996) "Malignant" middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs. *Arch Neurol* 1996; 53(4): 309-315.
17. Herrmann 1998 Herrmann N, Black SE, Lawrence J, et al. The Sunnybrook Stroke Study. A prospective study of depressive symptoms and functional outcomes. *Stroke* 1998; 29: 618-624
18. Hofmeijer 2003 Hofmeijer J, van der Worp HB, Kappelle LJ. Treatment of space-occupying cerebral infarction. *Crit Care Med.* 2003 31(2): 617-625. Review.
19. Hofmeijer 2006 Hofmeijer J, Amelink GJ, Algra A, van Gijn J, Macleod MR, Kappelle LJ, van der Worp HB and the HAMLET investigators. Hemicraniectomy after middle cerebral artery infarction with life-threatening edema trial (HAMLET). *Trials.* 2006; 7: 29.
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=16965617> (14. desember 2006)
20. Ivamoto H, Numoto M, Donaghy R. Surgical decompression for cerebral and cerebellar infarcts. *Stroke* 1974; 5: 365-370.
21. Jaramillo 2006 Jaramillo A. Predictors for malignant middle cerebral artery infarctions. A postmortem analysis. *Neurology* 2006; 66: 815-820

22. King 1951 King AB. (1951) Massive cerebral infarction with ventriculographic changes suggesting brain tumor. *J Neurosurg* 1951; 8: 536-539.
23. Korinek 1997 Korinek AM. Risk factors for neurosurgical site infections after craniotomy: a prospective multicenter study of 2944 patients. *Neurosurgery*. 1997; 41: 1073-9.
24. Kristensen 1998 Kristensen BO, Lindsten H, Malm J, Shamsgovara P, Ridderheim PA, A'Roch R, Fagerlund M. [Hemicraniectomy in malignant mid-cerebral infarction. Further trials needed before its acceptance in clinical practice]. *Läkartidningen* 1998 Mar 11; 95(11): 1145-1148.
25. Lanzino 2000 Lanzino DJ, Lanzino G. Decompressive craniectomy for space-occupying supratentorial infarction: rationale, indications, and outcome. *Neurosurgical focus* 2000; 8(5): e3
26. Lindegaard 1999 Lindegaard K-F, Røste GK. Livreddende hemikraniektomi ved akutt massivt hjerneinfarkt [Life-saving hemicraniectomy in acute massive brain infarction]. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1999; 119(28): 4190-4192.
27. Malm 2006 Malm J, Bergenheim AT, Enblad P, Hårdemark , Koskinen LOD, Naredi S, C.-H. Nordström CH, Norrving B, Uhlin J, Lindgren A. (2006) The Swedish Malignant Middle cerebral artery Infarction Study: long-term results from a prospective study of hemicraniectomy combined with standardized neurointensive care. *Acta Neurol Scand* 2006; 113: 25–30.
28. Manno 2003 Manno EM, Nichols DA, Fulgham JR, Wijicks EF (2003) Computed tomographic determinants of neurologic deterioration in patients with large middle cerebral artery infarctions. *Mayo Clin Proc.* 2003; 78: 156-60.
29. Markus 2004 Markus HS. Cerebral perfusion and stroke. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 353-61
30. Mori 2001, Mori K, Aoki A, Yamamoto T, Horinaka N, Maeda M. (2001) Aggressive decompressive surgery in patients with massive hemispheric embolic cerebral infarction associated with severe brain swelling. *Acta Neurochir (Wien)* 2001; 143: 483-41; discussion 491-492.
31. Mori 2004, Mori K, Nakao Y, Yamamoto T, Maeda M. (2004) Early external decompressive craniectomy with duroplasty improves functional recovery in patients with massive hemispheric embolic infarction: timing and indication of decompressive surgery for malignant cerebral infarction. *Surg Neurol.* 2004; 62(5): 420-9; discussion 429-30.
32. Ng 1970 Ng LK, Nimmannitya J. Massive cerebral infarction with severe brain swelling: a clinicopathological study. *Stroke* 1970; 1(3): 158-63.
33. Næss 2002 Næss H, Nyland HJ, Thomassen L, Aarseth J, Nyland G, Myhre K-M. Incidence and short-term outcome of cerebral infarction in young adults in Western Norway. *Stroke* 2002; 33: 2105-08.
34. Næss 2006 Næss H, Waje-Andreassen U, Thomassen L. Overvåkning ved akutt hjerneinfarkt. *Tidsskr Nor Lægeforen* nr. 4, 2006; 126: 444–6.
35. Rengachary 1981 Rengachary S, Batnitzky S, Morantz R, Arjunan K, Jeffries B. Hemicraniectomy for acute massive cerebral infarction. *Neurosurgery* 1981; 8 321–8.
36. Rieke 1995, Rieke K, Schwab, S, Krieger D, von Kummer R, Aschoff A, Schuchardt V, Hacke W. Decompressive surgery in space-occupying hemispheric infarction: Results of an open, prospective trial. *Crit Care Med* 1995; 23(9): 1576-1587.
37. Robertson 2004, Robertson SC, Lennarson P, Hasan DM, Traynelis VC. (2004) Clinical course and surgical management of massive cerebral infarction. *Neurosurgery* 2004; 55: 55-61; discussion 61-62.
38. Schneck 2006 Schneck MJ, O'rigano TC. Hemicraniectomy and durotomy for malignant middle cerebral artery infarction. *Neurologic Clinics* 2006; 24(4): 715-27.
39. Schwab 1998, Schwab S, Steiner T, Aschoff A, Schwarz S, Steiner HH, Jansen O, Hacke W. Early hemicraniectomy in patients with complete middle cerebral artery infarction. *Stroke.* 1998; 29: 1888–1893.
40. Thomassen 2002 Thomassen L, Waje-Andreassen U, Morsund ÅH, et al. Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke. *Cerebrovascular Diseases* 2002; 13: 164-167.
41. Uhl 2004 Uhl E, Kreth FW, Elias B, Goldammer A, Hempelmann RG, Liefner M, Nowak G, Oertel M, Schmieder K, Schneider GH. (2004) Outcome and prognostic factors of hemicraniectomy for space occupying cerebral infarction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(2): 270-274.
42. Vahedi 2005, Vahedi K, Benoist L, Kurtz A, Mateo J, Blanquet A, Rossignol M, Amarenco P, Yelnik A, Vicaute E, Payen D, Boussier MG. Quality of life after decompressive craniectomy for malignant middle cerebral artery infarction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76(8) :1181-1182.

43. Vahedi 2007 Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, Vicaud E, George B, Algra A, Amelink GJ, Schmiedeck P, Schwab S, Rothwell PM, Boussier MG, van der Worp HB, Hacke W. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2007; 6: 215-22.
44. von Kummer 1994 von Kummer R, Meyding-Lamade U, Forsting M, et al. Sensitivity and prognostic value of early computed tomography in middle cerebral artery trunk occlusion. *Am J Neuroradiology* 1994; 38: 31-33.
45. von Kummer 2001 von Kummer R, Bourquain H, Bastianello S, et al. Early prediction of irreversible brain damage after ischemic stroke at CT. *Radiology* 2001; 219: 95-100
46. Wagner 2001, Wagner S, Schnippering H, Aschoff A, Koziol JA, Schwab S. Steiner T (2001) Subopimum hemicraniectomy as a cause of additional cerebral lesions in patients with malignant infarction of the middle cerebral artery. *J Neurosurg* 2001; 94(5): 693-696.
47. Waje-Andreassen 2001 Waje-Andreassen U, Thomassen L, Smievoll AI. Tidlige CT-tegn ved akutt cerebral iskjemi. *Tidsskrift Norske Lægeforening* nr 13, 2001; 121: 1591-1593
48. Wang 2006 Wang KW, Chang WN, Ho JT, Chang HW, Lui CC, Cheng MH, Hung KS, Wang HC, Tsai NW, Sun TK, Lu CH. Factors predictive of fatality in massive middle cerebral artery territory infarction and clinical experience of decompressive hemicraniectomy. *Eur J Neurol* 2006; 13: 765-71.
49. Wardlaw 2003 Wardlaw JM, del Zoppo G, Yamaguchi T, Berge E. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 3. Art. No.: CD000213. DOI: 10.1002/14651858.CD000213.
50. Wijman 2003, Wijman CA. Can we predict massive space-occupying edema in large hemispheric infarctions? *Stroke*. 2003; 34(8): 1899-1900.
51. Wik 2005 Wik KE, Lindegaard K-F, Brunborg B, Bjørk IT, Ruland C (2005) Livet etter akutt hjernehinneblødning [Life following acute subarachnoid haemorrhage]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2005; 125: 152-154.
52. Yao 2005, Yao Y, Liu W, Yang X, Hu W, Li G (2005) Is decompressive craniectomy for malignant middle cerebral artery territory infarction of any benefit for elderly patients? *Surg Neurol*. 2005; 64(2): 165-169.